JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 570

MIT 21 FIGUREN IM TEXT

1950

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/50/V

P. 312/59

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Inhalt des 570. Bandes

Walter Theilacker und Walter Schmid, Zur Konstitution der Triacylmethane. I. Versuche zur optischen Spaltung von asymmetrischen Triacylmethanen 1

Walter Theilacker und Walter Schmid, Zur Konstitution der Triacylmethane. II. Über das Bicyclo-[2,2,2]-octantrion-(2,6,7) 15

Walter Theilacker und Gertrud Wendtland, Sind Salze von asymmetrischen Nitroverbindungen in optisch aktiver Form existenzfähig? (Mit 6 Figuren im Text) 33

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram, Günther Rummert und Horst Pommer, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XV. Über die Darstellung von *trans* und von 9,9'-*mono-cis*-β-Carotin. (Mit 5 Figuren im Text) 54

Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Franz Westphal, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XVI. Eine weitere Synthese des β-Carotins 69

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Gerhard Linhoff, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XVII. Über ein neues Spaltstück zur Charakterisierung von Carotinoid-Verbindungen 73

Wilhelm Treibs und Inge Franke, Über die Synthese und Spaltung der β-d-Glucoside der Menthol-Reihe 76

Leopold Horner und Hans Merz, Über die Einwirkung von Olefinen auf substituierte o-Chinone. (Mit 4 Figuren im Text) 89

Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe, Über einen Oxynaphthochinonschwefelsäure-ester aus Fusarien. (Mit 2 Figuren im Text) 121

Alfred Bertho und Maria Bentler, Über die Bildung von Pteridinen durch Kondensation von 4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin mit Aldosen. (Mit 2 Figuren im Text) 127

Carl Martius und Gustav Schorre, Die Synthese optisch aktiver Di-deuterocitronensäuren 140

Carl Martius und Gustav Schorre, Der enzymatische Abbau der isomeren α,α-Di-deuterocitronensäuren 143

Burckhardt Helferich und Hermine Liesen, Alkali-empfindliche Glykoside: Über das Iso-salicin und seine fermentative Spaltung 148

Walther Borsche † und Paula Hahn-Weinheimer, Zur Kenntnis der Benzisoxazole. VI. Die Acylierung von Benzisoxazolen nach Friedel-Crafts 155

Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. V. Mitteilung: Über den α-Kessylalkohol, ein natürliches azulenbildendes Oxy-sesquiterpenoxyd. (Mit 2 Figuren im Text) 165

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Dien-Synthesen mit Polyenen. ω, ω'-Tetraphenyl-polyene und Maleinsäure-anhydrid 178

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über eine dimere Butadien-1-carbonsäure 190

Kurt Alder und Joseph Haydn, Dien-Synthesen arylierter Diene. Die Dimerisation von β-Phenyl-butadien 201

Kurt Alder, Karl-Heinz Decker und Rainer Lienau, Über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden. Der Typus 1,3-disubstituierter Diene 214

Kurt Alder, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, Über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden. Der Typus 1,4-disubstituierter Diene 230

Alphabetisches Autorenregister

Alder, Kurt und Marianne Schumacher, 178.

Alder, Kurt und Wilhelm Vogt, 190.

Alder, Kurt und Joseph Haydn, 201.

Alder, Kurt, Karl-Heinz Decker und Rainer Lienau, 214.

Alder, Kurt, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, 230.

Bartram, Käthe, siehe Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Günther Rummert und Horst Pommer.

Bentler, Maria, siehe Alfred Bertho.

Bertho, Alfred und Maria Bentler, 127.

Bohlmann, Ferdinand, siehe Hans Herloff Inhoffen, Käthe Bartram, Günther Rummert und Horst Pommer.

Bohlmann, Ferdinand, siehe Hans Herloff Inhoffen und Gerhard Linhoff.

Borsche, Walther und Paula Hahn-Weinheimer, 155.

Decker, Karl-Heinz, siehe Kurt Alder und Rainer Lienau.

Franke, Inge, siehe Wilhelm Treibs.

Gauhe, Adeline, siehe Hans W. Ruelius.

Hahn-Weinheimer, Paula, siehe Walther Borsche.

Haydn, Joseph, siehe Kurt Alder.

Helferich, Burckhardt und Hermine Liesen, 148.

Horner, Leopold und Hans Merz, 89.

Inhoffen, Hans Herloff, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram, Günther Rummert und Horst Pommer, 54.

Inhoffen, Hans Herloff, Horst Pommer und Franz Westphal, 69.

Inhoffen, Hans Herloff, Ferdinand Bohlmann und Gerhard Linhoff, 73.

Lienau, Rainer, siehe Kurt Alder und Karl-Heinz Decker.

Liesen, Hermine, siehe Burckhardt Helferich.

Linhoff, Gerhard, siehe Hans Herloff Inhoffen und Ferdinand Bohlmann.

Martius, Carl und Gustav Schorre, 140.

Martius, Carl und Gustav Schorre, 143.

Merz, Hans, siehe Leopold Horner.

Pommer, Horst, siehe Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram und Günther Rummert.

Pommer, Horst, siehe Hans Herloff Inhoffen und Franz Westphal.

Ruelius, Hans W. und Adeline Gauhe, 121

Rummert, Günther, siehe Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram und Horst Pommer.

Schmid, Walter, siehe Walter Theilacker.

Schmid, Walter, siehe Walter Theilacker.

Schorre, Gustav, siehe Carl Martius.

Schorre, Gustav, siehe Carl Martius.

Schumacher, Marianne, siehe Kurt Alder.

Schumacher, Marianne, siehe Kurt Alder und Oswald Wolff.

Theilacker, Walter und Walter Schmid, 1.

Theilacker, Walter und Walter Schmid, 15.

Theilacker, Walter und Gertrud Wendtland, 33.

Treibs, Wilhelm und Inge Franke, 76

Treibs, Wilhelm, 165.

Vogt, Wilhelm, siehe Kurt Alder.

Wendtland, Gertrud, siehe Walter Theilacker.

Westphal, Franz, siehe Hans Herloff Inhoffen und Horst Pommer.

Wolff, Oswald, siehe Kurt Alder und Marianne Schumacher.

CHEMIE
BIBLIOTHEK
BERN

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 570 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1950 · Band 570 · Heft 1 · Seiten 1—88

Inhalt

Walter Theilacker und Walter Schmid, Zur Konstitution der Triacylmethane. I. Versuche zur optischen Spaltung von asymmetrischen Triacylmethanen 1
Walter Theilacker und Walter Schmid, Zur Konstitution der Triacylmethane. II. Über das Bicyclo-[2,2,2]-octantrion-(2,6,7) 15
Walter Theilacker und Gertrud Wendtland, Sind Salze von asymmetrischen Nitroverbindungen in optisch aktiver Form existenzfähig? (Mit 6 Figuren im Text) 33
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram, Günther Rummert und Horst Pommer, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XV. Über die Darstellung von *trans* und von 9,9'-*mono-cis*-β-Carotin. (Mit 5 Figuren im Text). 54
Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Franz Westphal, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XVI. Eine weitere Synthese des β-Carotins 69
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Gerhard Linhoff, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XVII. Über ein neues Spaltstück zur Charakterisierung von Carotinoid-Verbindungen 73
Wilhelm Treibs und Inge Franke, Über die Synthese und Spaltung der β-d-Glucoside der Menthol-Reihe 76

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Dr. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.
50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.
Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.
Einzelheft DM 6,50.
Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten

Ausgegeben am 12. Oktober 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

570. Band

(Mitteilungen aus dem Institut für Organische Chemie
der Technischen Hochschule Hannover)

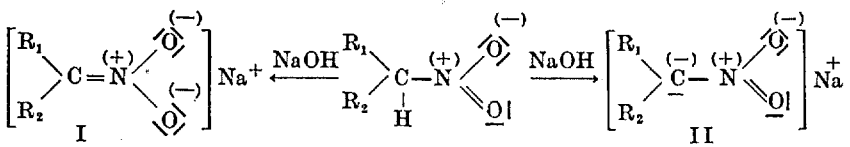
Zur Konstitution der Triacylmethane. I.

Versuche zur optischen Spaltung von asymmetrischen Triacylmethanen

Von *Walter Theilacker* und *Walter Schmid*[1])

(Eingelaufen am 21. Juni 1950)

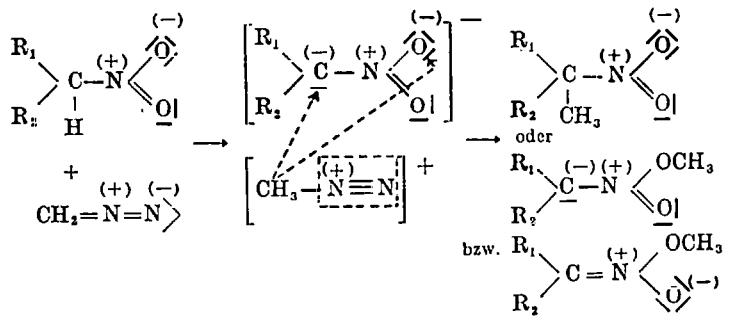
Optisch aktives *2-Nitrobutan* läßt sich nach R. Kuhn und H. Albrecht[2]), wenn auch unter erheblicher Racemisierung, in optisch aktive Alkalisalze überführen und dasselbe ist bei optisch aktivem *2-Nitrooctan* der Fall[3]). Für die optische Aktivität dieser Salze bietet die klassische Formulierung als Nitrosalze (I) keine Erklärung, da durch das Auftreten einer Doppelbindung am Asymmetriezentrum die Asymmetrie verloren geht. Nimmt man dagegen an, daß bei der Salzbildung das Wasserstoffatom am



asymmetrischen Kohlenstoffatom als Proton abgelöst wird und keine Elektronenverschiebung in dem so erhaltenen Carbeniation II eintritt[2]), dann ist in diesem Ion an die Stelle des Wasserstoffatoms ein einsames Elektronenpaar getreten, das sehr wohl als vierter Substituent unter Aufrechterhaltung der Asymmetrie fungieren kann. Dem widerspricht wieder, daß die beiden Anionen I u. II im Verhältnis der Mesomerie stehen. Dadurch ist das einsame Elektronenpaar am Kohlenstoffatom nicht mehr diesem Atom allein zuzuordnen und die Asymmetrie an diesem Atom

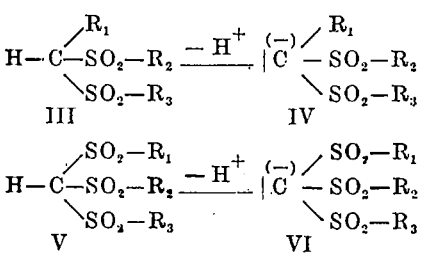
[1]) Inauguraldissertation Tübingen 1938.
[2]) B. 60, 1297 (1927).
[3]) R. L. Shriner und J. H. Young, Amer. Soc. 52, 3332 (1930).

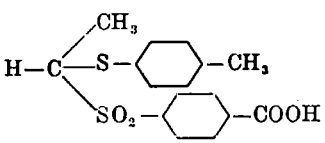
deshalb nicht aufrechtzuerhalten[4]). F. Arndt und J. D. Rose[5]) schließen sogar aus dem Verhalten der Nitroverbindungen gegen Diazomethan, das nur Nitronsäureester liefert, daß jene mangelnde CH-Acidität besitzen. Dieser Schluß ist nun zweifellos nicht richtig, denn wenn, wie F. Arndt und B. Eistert annehmen[6]), die Reaktion mit Diazomethan über ein Methyldiazonium-salz verläuft, dann findet in dem primär entstehenden Carbeniat-ion das durch Stickstoffabspaltung entstehende CH_3^+ zwei negativ geladene Atome (C und O)[7]) als Eintrittsstellen vor:



so daß das Auftreten einer O-Methylverbindung in diesem Falle das Vorhandensein einer CH-Acidität nicht ausschließt.

Nimmt man nun aber an, daß die optische Aktivität der *aci*-Nitrosalze auf ihrer Carbeniat-Struktur (II) beruht, dann sollte man optische Aktivität um so mehr bei asymmetrischen *Di*-(III) und *Trisulfonen* (V) erwarten, deren Anionen reine Carbeniatstruktur (IV und VI) besitzen[8]). Überraschenderweise sind aber

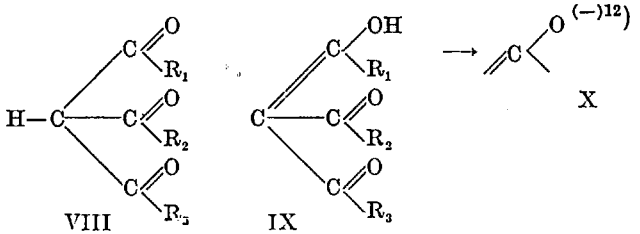




[4]) F. Arndt und B. Eistert, B. 72, 202 (1939).
[5]) Chem. Soc. 1935, 1.
[6]) B. 74, 427 (1941).
[7]) Im Gegensatz zu dem aus einem Enol primär entstehenden Enolion.
[8]) Z. B. F. Arndt und C. Martius, A. 499, 238 (1932). Auf Grund der Oktett-Theorie sind in den Sulfonen keine S=O-Bindungen, sondern semipolare Bindungen $S^{+}\!-\!O^{-}$ enthalten, so daß die für eine Enolisierung notwendige Doppelbindung fehlt.

alle Versuche zur Darstellung optisch aktiver Di-[9]) und Trisulfone[10]) fehlgeschlagen. Lediglich ein Monosulfon VII ließ sich in optisch aktiver Form erhalten. Die optisch aktive Verbindung wird jedoch in schwach alkalischer Lösung schnell racemisiert, Oxydation liefert ein inaktives Disulfon[9]). Aus diesen Versuchen kann mit ziemlicher Sicherheit auf die optische Instabilität der Carbeniatstrukturen IV bzw. VI geschlossen werden.

Da die Existenz optisch aktiver *aci*-Nitrosalze offenbar nicht der Carbeniatstruktur II zuzuschreiben ist, war noch zu prüfen, ob sie nicht mit der Nitronsalz-Struktur I zusammenhängt, obwohl dies theoretisch unwahrscheinlich ist. Es wurde deshalb versucht, *asymmetrische Triacylmethane* (VIII), die nur OH-Acidität zeigen (IX⟶X)[11]), in optische Antipoden zu spalten und ihr Verhalten bei der Salzbildung zu prüfen. Für die Zerlegung solcher Tri-



VIII IX X

acylmethane in optische Antipoden stehen drei Wege offen. Da diese Verbindungen (als Enole) schon erheblich starke Säuren sind, kann man Salze mit optisch aktiven Basen herstellen und auf diese Weise die Spaltung versuchen. Man käme so direkt zu dem optisch aktiven Anion X. Die zweite Möglichkeit besteht darin, eine basische Gruppe in das Molekül einzuführen, um so Salzbildung mit optisch aktiven Säuren zu erreichen. Der dritte Weg beruht auf der Darstellung von Hydrazonen oder Semicarbazonen mit einem optisch aktiven Hydrazin oder Semicarbazid. Die beiden letzteren Wege würden zu den optisch aktiven Triacylmethanen selbst führen. Alle drei Wege wurden beschritten.

Ein einfaches asymmetrisches Triacylmethan, das *Acetyl-benzoyl-p-brombenzoyl-methan* (XI), ist bereits von L. Claisen[13]) dargestellt worden. Mit Cinchonin liefert dieses Triketon kein kristal-

[9]) F. B. Kipping, Chem. Soc. 1933, 1506.

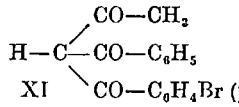
[10]) D. T. Gibson, Chem. Soc. 1931, 2637; H. Böhme und R. Marx, B. 74, 1667 (1941).

[11]) Die Ketoformen solcher Triacylmethane lösen sich nicht einmal in Lauge, während die stark sauren Enolformen schon in verd. Sodalösung löslich sind. (L. Claisen, Ann. 291, 25 (1896).)

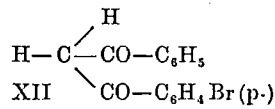
[12]) Bzw. mesomere Formen.

[13]) Ann. 291, 89 (1896).

lisiertes Salz, dagegen erhält man mit dem stärker basischen α-Phenyläthylamin eine kristallisierte gelbe Substanz, die sich aber beim Umkristallisieren als ein Gemisch erwies, aus dem das *Benzoyl-p-brombenzoyl-methan* (XII) isoliert werden konnte. Es ist demnach zweifellos bei der Einwirkung des Amins auf XI ein Zerfall in XII und *Acet-(α-phenyläthyl)-amid* eingetreten[14]), analog der Spaltung

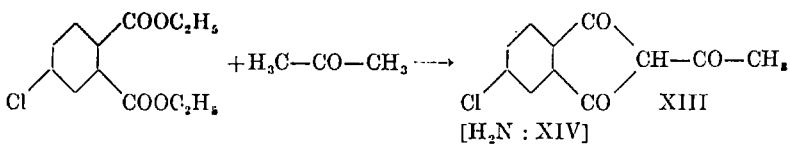


XI



XII

des Acetyl-dibenzoyl-methans durch die berechnete Menge wässerigen Ammoniaks in Dibenzoylmethan und Acetamid[15]). Sollte die Spaltung zum Erfolg führen, so mußte für diesen Zweck ein gegen Amine beständigeres Triacylmethan herangezogen werden. Wir stellten deshalb das *5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3)* (XIII) durch Kondensation von 4-Chlorphthalsäure-diäthylester mit Aceton in Gegenwart von Natriumäthylat her. Die Reaktion verläuft in diesem Falle viel glatter als bei dem unsubstituierten Phthalsäureester[16]). XIII gibt nun mit optisch aktivem und rac. α-Phe-



XIII

[H_2N : XIV]

nyläthylamin stabilere kristalline Salze, die sich durch Umkristallisieren aus Aceton oder durch Fällen einer alkoholischen Lösung mit Äther reinigen lassen. Man erhält so mit (+)-α-Phenyläthylamin ein Salz mit der Höchstdrehung $[\alpha]_D^{16^0} = +9{,}3^0$ in Alkohol, während ein äquimolekulares Gemisch von XIII und (—)-α-Phenyläthylamin eine Drehung von $[\alpha]_D^{21^0} = -7{,}0^0$ und das aus dieser Lösung isolierte Salz nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton eine solche von $[\alpha]_D^{16^0} = -7{,}9^0$ zeigt. Es hat also den Anschein, als ob durch das Umkristallisieren eine Spaltung erzielt werden könnte. Daß dem nicht so ist, sondern diese Drehungsänderungen vielmehr auf einer gewissen Instabilität der Salze beruhen, zeigt das Verhalten der Salzlösungen bei längerem Stehen. Die spezifische Drehung einer alkoholischen Lösung mit $+8{,}0^0$ geht nach 43 Tagen auf $+3{,}2^0$, also unter den Wert des äquimolekularen Gemisches zurück. Noch deutlicher sind diese Veränderungen in Pyridin und Piperidin.

[14]) Oder aber entsteht zunächst ein Salz des Triketons, das dann beim Erwärmen in Lösungsmitteln zerfällt.

[15]) L. Claisen, A. **277**, 193 (1893).

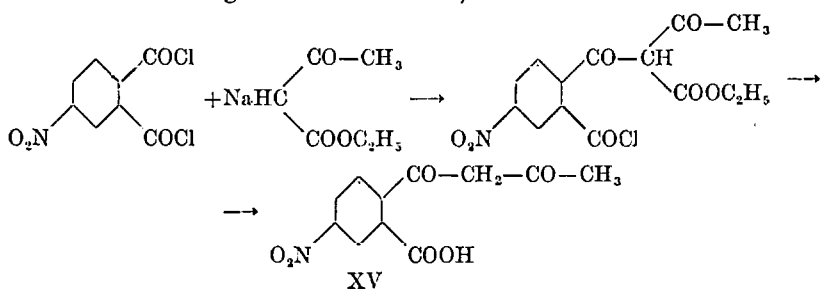
[16]) E. Schwerin, B. **27**, 104 (1894).

Eine Lösung des (+)-α-Phenyläthylaminsalzes ($[\alpha]_D^{17^0} = +8{,}2^0$ in Alkohol) zeigt in Pyridin zunächst $[\alpha]_D^{18^0} = +13{,}4^0$, nach 1280 Minuten $[\alpha]_D^{18^0} = +12{,}7^0$, eine Lösung des (+)-α-Phenyläthylaminsalzes ($[\alpha]_D^{21^0} = +8{,}5^0$ in Alkohol) in Piperidin zuerst $[\alpha]_D^{21^0} = +14{,}5^0$, nach 1470 Minuten $[\alpha]_D^{21^0} = +9{,}6^0$, nach 10470 Minuten $[\alpha]_D^{21^0} = -12{,}7^0$ (!), während eine äquimolekulare Lösung von XIII und (+)-α-Phenyläthylamin in Piperidin $[\alpha]_D^{16^0} = +12{,}0^0$, nach 960 Minuten $[\alpha]_D^{16^0} = +6{,}8^0$ besitzt.

Die Erscheinungen in Piperidinlösung, in der die Drehungsrichtung sich im Laufe der Zeit umkehrt, machen es wahrscheinlich, daß noch eine weitere Reaktion eintritt, die Bildung einer Schiffschen Base unter Wasserabspaltung[17]), da die Bildung eines optisch aktiven Semicarbazons aus XIII ebenfalls mit einer Drehungsumkehrung verbunden ist (s. unten). Zerlegt man das (+)-α-Phenyläthylaminsalz ($[\alpha]_D^{21^0} = +8{,}5^0$ in Alkohol) mit verd. Schwefelsäure oder mit verd. Natronlauge, so erhält man *optisch inaktives XIII* bzw. eine optisch inaktive Lösung des Natriumsalzes von XIII.

Da die Spaltung des 5-Chlor-2-acetyl-indandions-(1,3) mit optisch aktiven Basen nicht gelang, wurde der zweite Weg beschritten und die Spaltung des *5-Amino-2-acetyl-indandions-(1,3)* (XIV) mit optisch aktiven Säuren angestrebt.

Die Darstellung des entsprechenden *5-Nitro-2-acetyl-indandions-(1,3)* durch Kondensation von 4-Nitrophthalsäureester mit Aceton unter der Einwirkung von Natriumäthylat oder Natriumamid führte jedoch zu unerfreulichen Schmieren, ebenso hatte die Anwendung von Zinkchlorid als Kondensationsmittel keinen Erfolg. Auch der Versuch, XIV direkt durch Kondensation von 4-Aminophthalsäureester und Aceton mit Natriumäthylat oder -amid darzustellen, verlief negativ. Es wurde deshalb versucht, zunächst das *[2-Carboxy-4-nitro-benzoyl]-aceton* (XV) durch Kondensation von 4-Nitro-phthalylchlorid mit Natracetessigester[18]) und anschließende Verseifung mit verd. Salzsäure[19]) darzustellen:



XV

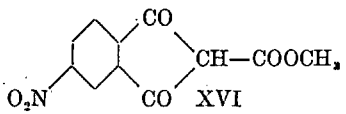
Die Umsetzung hatte jedoch nicht den gewünschten Erfolg, es konnte lediglich eine geringe Menge einer gelben Substanz isoliert werden, die beim Umkristallisieren

[17]) Dafür spricht auch, daß die aus dem Drehungsabfall ermittelte Reaktion bimolekular ist (S. 10).

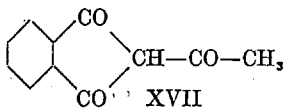
[18]) L. Claisen, A. 291, 65 (1896).

[19]) J. Wislicenus, A. 190, 257 (1877), 206, 308 (1880).

aus Alkohol verschmierte, sich dagegen aus viel Methanol gut umlösen ließ und der dann die Formel $C_{11}H_7O_6N$ zukommt. Da die Substanz sich in viel Wasser mit gelber Farbe und saurer Reaktion, in verd. Sodalösung mit tiefgelber Farbe löst und die wässerige Lösung mit Ferrichlorid Rotfärbung gibt, liegt mit größter Wahrscheinlichkeit der *5-Nitro-indandion-(1,3)-carbonsäure-(2)-methylester* (XVI) vor[20]:



XVI



XVII

Danach wäre zu erwarten, daß die Kondensation mit Natriumacetylaceton zu XV führen würde; da jedoch auch in diesem Falle keine bessere Ausbeute zu erwarten war, wurde die Umsetzung nicht durchgeführt. Dagegen haben wir noch die Kondensation von 4-Nitrophthalylchlorid mit Aceton in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Natriumäthylat versucht, doch ebenfalls ohne Erfolg.

Zu einem Nitro-2-acetyl-indandion-(1,3) sollte auch die *Nitrierung des 2-Acetyl-indandions-(1,3)* (XVII) führen, doch erhält man in diesem Falle entweder keine Einwirkung oder eine oxydative Aufsprengung des Fünfrings unter Bildung von Phthalsäure. Dies entspricht den Erfahrungen von G. Wanag[21]) bei der Nitrierung von Indandion-(1,3). Vorsichtige Nitrierung führt hier zum 2-Nitro-indandion-(1,3), Einwirkung von Salpetersäure unter schärferen Bedingungen ebenfalls zur Aufsprengung des Fünfrings[22]).

Da die bisherigen Versuche zur Darstellung eines optisch aktiven Triketons fehlgeschlagen waren, wurde noch der dritte Weg beschritten und die Spaltung des 5-Chlor-2-acetyl-indandions-(1,3) (XIII) mit Hilfe von optisch aktivem δ-[α-Phenyläthyl]-semicarbazid-chlorhydrat[23]) versucht. Das mit der (+)-Verbindung und Kaliumacetat dargestellte (—)-δ-[α-*Phenyläthyl*]-*semicarbazon* besaß nach dem Umkristallisieren aus Eisessig, Propylalkohol, Dioxan oder Pyridin einen konstanten Drehwert von $[\alpha]_D^{18^0} = -108{,}8^0$ in reinem, trockenem Dioxan. Durch Erhitzen mit konz. Oxalsäurelösung oder mit verd. Schwefelsäure läßt sich überraschenderweise der Semicarbazidrest nicht abspalten, das Triketon demnach unter milden Bedingungen nicht zurückgewinnen. Es mußte also der Nachweis, ob eine Spaltung eingetreten war, auf andere Art und Weise geführt werden. Zunächst zeigt eine Lösung des Semicarbazons in Pyridin oder in 1-proc. Natriumäthylatlösung innerhalb von 24 Stunden keine Mutarotation, die ohne Zweifel eingetreten wäre, wenn das Methan-kohlenstoffatom im Triacylmethanrest als neues Asymmetriezentrum vorgelegen hätte. Weiter zeigt eine äqui-

[20]) Auch Naphthalylchlorid liefert mit Acetessigester unter Abspaltung des Acetylrestes den *Naphthindandioncarbonsäureester* (J. Suszko und B. Szych, C. 1937, II. 221).

[21]) B. 69, 1066 (1936).

[22]) Dagegen wird das 2-*Benzoyl-indandion*-(1,3) mit Nitriersäure zum 2-(*m-Nitrobenzoyl*)-*indandion*-(1,3) nitriert (W. H. Hunter und E. C. Yackel, Amer. Soc. 58, 1395 (1936).

[23]) F. J. Wilson, J. V. Hopper und A. B. Crawford, Chem. Soc. 121, 866 (1922).

molekulare Lösung von XIII und (—)-δ-[α-Phenyläthyl]-semicarbazid, das sich aus dem Chlorhydrat mit Natriumäthylatlösung oder auch mit Silberacetat leicht darstellen läßt, in reinem, trockenem Dioxan im Laufe von mehreren Stunden den konstanten Wert $[\alpha]_D^{16^0} = +106{,}5^0$, der mit dem Wert des durch Kristallisation gereinigten (—)-Semicarbazons übereinstimmt[24]). Damit ist gezeigt, daß sich durch fraktionierte Kristallisation des optisch aktiven δ-[α-Phenyläthyl]-semicarbazons keine Trennung in Diastereomere erreichen läßt.

Wie demnach theoretisch von vornherein nicht anders zu erwarten, lassen sich *asymmetrische Triacylmethane* über ihre Salze *nicht in optische Antipoden zerlegen* und auch die Trennung der Triacylmethane selbst in Gestalt optisch aktiver Semicarbazone ist nicht durchführbar, weil in Lösungen derartiger Triketone stets ein Keto-Enol-Gleichgewicht (VIII ⇄ IX) vorhanden ist. Durch den ständigen Übergang in das Enol IX wird am Methankohlenstoffatom eine Doppelbindung erzeugt und dadurch das Asymmetriezentrum vernichtet.

Tatsächlich geben nun auch XVII und XIII in alkoholischer und wässeriger Lösung mit Ferrichlorid Rotfärbung, die typische Reaktion auf Enole. Die Semicarbazone beider Triketone und das δ-[α-Phenyläthyl]-semicarbazon von XIII geben ebenfalls in alkoholischer Lösung mit Ferrichlorid *Enolreaktion*, in diesem Falle Grünfärbung. Der Enolgehalt ist jedoch nicht hoch, da XVII und sein Semicarbazon in Methanollösung wenig Brom verbrauchen. Aus der unterschiedlichen Farbreaktion kann man mit ziemlicher Sicherheit auf die Stellung des Semicarbazidrestes schließen. Berücksichtigt man, daß Indandion-(1,3) und sein 2-Phenylderivat mit Ferrichlorid in alkoholischer und in wässeriger Lösung keine Färbung geben, obwohl ihre alkoholischen Lösungen bereits erheblich enolisiert sind[25]), so folgt daraus, daß die Acetylgruppe für das Auftreten der Rotfärbung bei XVII und XIII wesentlich ist. Da aber andererseits die Färbung bei den Semicarbazonen in Grün umschlägt, so folgt daraus weiter, daß die Acetylgruppe in diesen Verbindungen nicht mehr als solche vorhanden ist, daß also die Ketogruppe des Acetylrestes mit dem Semicarbazid reagiert hat.

Der Annahme von Hantzsch[26]), daß XVII im festen Zustand die Ketoform darstellt, widerspricht, daß XVII und XIII, wie auch der *Indandion-(1,3)-aldehyd-(2)*[27]) spielend in Natrium- und

[24]) Da durch die Semicarbazonbildung etwas Wasser entsteht, das Drehungsvermögen aber in wässerigem Dioxan niedriger liegt, dürfte die Übereinstimmung in Wirklichkeit noch besser sein.

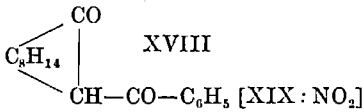
[25]) A. Hantzsch, A. **392**, 291 (1912).

[26]) A. **392**, 308 (1912).

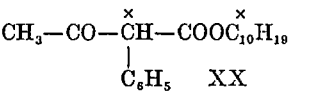
[27]) G. Errera, Gazz. **32**, II, 330 (1902), **33**, I, 417 (1903).

Kaliumcarbonatlösung löslich sind, während die Ketoformen der Claisenschen Triacylmethane sich nicht einmal in Lauge lösen[28]). Allerdings geht auch das farblose *2-Phenyl-indandion-(1,3)*, das bestimmt die Ketoform ist[29]), leicht in Sodalösung mit tiefroter Farbe in Lösung, so daß das Verhalten gegen Alkalicarbonatlösung und Alkalilauge keinen Beweis für das Vorliegen der Keto- oder Enolform bildet.

Mit unserem negativen Befund stehen Beobachtungen an *α-Benzoyl-d-campher* (XVIII)[30]) und *α-Nitro-d-campher* (XIX)[31]) im Einklang. Auch hier konnte kein Anzeichen für das Auftreten von diastereomeren Formen beobachtet werden, die sofort vorhanden sind, wenn das Wasserstoffatom in α-Stellung substituiert wird. Noch schärfer zeigt sich dies bei dem von R. H. Kimball[32]) untersuchten optisch aktiven *(+)-α-Phenyl-acetessigsäure-(—)-menthylester* (XX), der durch geringe Mengen enolisierender



XVIII



XX

Agenzien außerordentlich leicht partielle Racemisierung erleidet. Jedenfalls geht aus all diesen Beobachtungen eindeutig hervor, daß die *optische Aktivität der aci-Nitrosalze* von Kuhn und Albrecht, sowie von Shriner und Young *nicht mit der Nitronsalzstruktur zusammenhängt.* Man sollte vielmehr erwarten, daß optisch aktives *2-Nitrobutan* und *2-Nitrooctan* sich unter dem Einfluß von Alkoholat rasch racemisieren.

Beschreibung der Versuche

Einwirkung von Basen auf Acetyl-benzoyl-[p-brombenzoyl]-methan (XI)

Cinchonin. Je 0,87 g Cinchonin und 1,0 g XI wurden in einem Gemisch aus gleichen Teilen Alkohol und Chloroform gelöst. Die Lösungen wurden auf —15° abgekühlt und dann zusammengegeben, wobei eine leichte Farbvertiefung eintrat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. blieb ein gelbes Öl zurück, das auch nach längerem Stehen nicht kristallisierte.

rac. α-Phenyläthylamin. Je 1,2 g α-Phenyläthylamin und 3 g XI wurden in möglichst wenig Toluol gelöst, die Lösungen auf —15° abgekühlt und dann zusammengegeben, wobei starke Gelbfärbung auftrat. Nach längerem Stehen in

[28]) L. Claisen, A. **291**, 25 (1896), s. dazu auch F. Arndt und C. Martius, A. **499**, 229 (1932).

[29]) Bei Halogenderivaten des *2-Phenyl-indandions*-(1,3) hat C. F. Koelsch Am. Soc. **58**, 1328 (1936) neben den farblosen Ketoformen die violettschwarzen Enolformen isolieren können.

[30]) M. O. Forster, Chem. Soc. **79**, 987 (1901), **81**, 160 (1902), **83**, 98 (1903).

[31]) T. M. Lowry, Chem. Soc. **73**. 986 (1898), **85**, 1541 (1904), **93**, 107 (1908).

[32]) Am. Soc. **58**, 1963 (1936).

Kältemischung schieden sich gelbe Kristalle ab, die unter Kühlung abgesaugt und mit Toluol gewaschen wurden. Ausbeute: 3,5 g vom Schmp. 68—70° (83% d. Th.). Die Substanz ließ sich aus Petroläther umkristallisieren, wobei weiße Kristalle vom Schmp. 73—76° und gelbe Kristalle vom Schmp. 84—90° erhalten wurden. Die Menge der weißen Kristalle war für eine nähere Untersuchung zu gering, die gelben Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 93°.

$C_{15}H_{11}O_2Br$ (303,0) Ber. C 59,41 H 3,66 Gef. C 59,64 H 4,02

Die gelbe Substanz ist danach das bei 94° schmelzende *Benzoyl-(p-brombenzoyl)-methan*[33]).

4-Chlorphthalsäure-diäthylester

In eine zum Sieden erhitze Lösung von 150 g 4-Chlorphthalsäure in 750 ccm abs. Alkohol wird 3 Stunden lang ein lebhafter Strom von Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Lösung bleibt über Nacht stehen und wird dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Ausbeute 160 g; Sdp. 173—175° (83% d. Th.), farbloses Öl von schwach esterartigem Geruch.

$C_{12}H_{13}O_4Cl$ (256,5) Ber. C 56,13 H 5,11 Cl 13,81
Gef. » 56,37 » 5,06 » 13,50

5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) (XIII)

Zu einem Gemisch von 25,6 g (0,1 Mol) 4-Chlorphthalsäurediäthylester und 5,8 g (0,1 Mol) Aceton wird die Lösung von 2,3 g Natrium in möglichst wenig abs. Alkohol gegeben, das Ganze wird so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich die Flüssigkeit in einen bräunlichen Kristallbrei verwandelt hat. Man nimmt dann mit Wasser auf, entfernt unveränderten Ester und ölige Verunreinigungen durch Ausschütteln mit Äther und sättigt mit Kohlendioxyd. Die auf diese Weise entstandene leichte Trübung wird durch nochmaliges Ausschütteln mit Äther beseitigt und der in der Flüssigkeit gelöste Äther durch einen Luftstrom verjagt. Verd. Salzsäure erzeugt in der nun klaren, gelborange gefärbten Lösung zuerst eine milchige Trübung und dann einen bräunlich gefärbten, flockigen Niederschlag. Das so erhaltene Triketon (12,5 g = 56% d. Th.) ist noch ziemlich unrein, läßt sich aber durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol rein erhalten. Hellgelbes Pulver vom Schmp. 129,5°, leicht löslich in Chloroform, Benzol, Aceton, Essigester, Eisessig und heißem Alkohol, schwer löslich in kaltem Alkohol und Äther.

$C_{11}H_7O_3Cl$ (222,5) Ber. C 59,32 H 3,17
Gef. » 59,40 » 3,32

Ersetzt man das Natriumäthylat durch metallisches Natrium oder Natriumamid, so erzielt man keine bessere Ausbeute. Am vorteilhaftesten erwies sich eine Natriumäthylatlösung, bei welcher der größte Teil des Alkohols i. V. entfernt worden war. In diesem Falle erstarrt beim Erhitzen auf dem Wasserbad die Flüssigkeit am schnellsten. Die Ausbeute konnte jedoch dadurch nicht verbessert werden.

α-Phenyläthylaminsalze. Je 2,22 g 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) und 1,21 g α-Phenyläthylamin werden in Alkohol gelöst und die Lösungen zusammengegeben, wobei eine erhebliche Farbvertiefung und schwache Erwärmung eintritt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. bei 30—40° bleibt als Rückstand ein dunkelbraunes Öl, welches nach mehrtägigem Stehen im Exsikkator kristallisiert. Der etwas klebrige Kristallkuchen (3,3 g = 99% d. Th.) wird fein zerrieben und dann mehrmals mit Äther gewaschen (2,5 g). Durch Umkristallisieren aus Aceton erhält man ein hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. 153—154°, leicht

[33]) C. Weygand, A. 459, 120 (1927).

löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther. Optisch aktives und rac. α-Phenyläthylaminsalz unterscheiden sich in Aussehen, Schmp. und Löslichkeit nicht.

$C_{19}H_{18}O_3NCl$ (343,6) Ber. C 66,36 H 5,28
Gef. » 66,61 » 5,29

(+)-α-*Phenyläthylaminsalz*, Rohprodukt vom Schmp. 151—152° aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 153°, 0,1937 g Subst. in Alkohol zu 10 ccm gelöst[34]): $[\alpha]_D^{16} = +6{,}7°$.

Nochmals aus Aceton umkristallisiert: $[\alpha]_D^{18} = +8{,}0°$, nach 43 Tagen: $[\alpha]_D^{18} = +3{,}2°$. Viermal aus Aceton umkristallisiert: $[\alpha]_D^{16} = +9{,}3°$

(—)-α-*Phenyläthylaminsalz*, einmal aus Aceton umkristallisiert: $[\alpha]_D^{16} = -7{,}9°$.

Äquimolekulares Gemisch. 0,0806 g (—)-α-Phenyläthylamin und 0,1482 g 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) in Alkohol zu 10 ccm gelöst: $[\alpha]_D^{21} = -7{,}0°$.

Verhalten in Pyridin. 0,2125 g (+)-α-Phenyläthylaminsalz ($[\alpha]_D^{17}$ in Alkohol: +8,17°) in Pyridin zu 10 ccm gelöst.

nach Min.	10	30	60	120	270	450	1280
$[\alpha]_D^{18}$	+13,4°	+13,9°	+14,1°	+14,1°	+13,7°	+12,7°	+12,7°

Das Ansteigen der Drehung in der ersten Zeit ist wahrscheinlich auf Schwankungen der Temperatur zurückzuführen.

Verhalten in Piperidin. 0,1931 g (+)-α-Phenyläthylaminsalz ($[\alpha]_D^{21}$ in Alkohol: +8,47°) in Piperidin zu 10 ccm gelöst. (Enddrehung errechnet aus x.)

nach Min.	10	240	x 1470	2910	8670	x 10470	∞ ber. aus x
$[\alpha]_D^{21}$	+14,5°	+13,7°	+9,6°	+5,2°	—9,6°	—12,7°	—90,9°
$K_{bimol}^{21} \times 10^5$	—	3,11	3,33	3,33	3,42	3,32	—

Mittel: $K_{bimol}^{21} = 3{,}30 \times 10^{-5}$

0,1014 g (+)-α-Phenyläthylamin und 0,1864 g Triketon in Piperidin zu 10 ccm gelöst.

nach Min.	10	30	960
$[\alpha]_D^{16}$	+12,0°	+11,6°	+6,8°

Zerlegung des (+)-α-Phenyläthylaminsalzes. Eine alkoholische Lösung von 0,2 g (+)-α-Phenyläthylaminsalz ($[\alpha]_D^{21} = +8{,}5°$ in Alkohol) wird in überschüssige 2n-Schwefelsäure eingegossen, wobei sich das 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) sofort in weißen Flocken abscheidet, die mit Wasser gründlich gewaschen und im Exsikkator getrocknet werden. (0,13 g vom Schmp. 130—131°; 99% d. Th.) Die Lösung in Chloroform besitzt *keine* optische Drehung.

0,34 g (+)-α-Phenyläthylaminsalz ($[\alpha]_D^{21} = +8{,}5°$ in Alkohol) werden in 10 ccm n/10-NaOH gelöst. Die dreimal mit Äther ausgeschüttelte Lösung zeigt keine optische Drehung mehr.

Semicarbazon. Eine Lösung von 1 g 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) in möglichst wenig Dioxan wird zu 25 ccm einer wäßrigen Lösung aus 20 g Semicarbazid-chlorhydrat und 20 g Kaliumacetat in 60 ccm Wasser hinzufügt. Nach kurzer Zeit bildet sich ein gelber, flockiger Niederschlag, der nach längerem Stehen abfiltriert, mit Dioxan und Wasser gewaschen und getrocknet wird. 1,1 g vom Schmp. 233°

[34]) Alle Drehwertbestimmungen sind im 2-dm-Rohr ausgeführt.

u. Z. Durch Umkristallisieren aus Eisessig erhält man das Semicarbazon als schwach gelbes Kristallpulver vom Schmp. 234° u. Z., das in fast allen organischen Lösungsmitteln schwer bzw. unlöslich ist.

$C_{12}H_{10}O_3N_3Cl$ (279,6)	Ber.	C 51,51	H 3,60
	Gef.	» 51,56	» 3,74

(+)- *bzw.* (—)-δ-[α-*Phenyläthyl-*]*semicarbazid-chlorhydrat*

δ-[α-Phenyläthyl-]semicarbazid-chlorhydrat wurde nach F. J. Wilson, J. V. Hopper und A. B. Crawford[35]) aus Acetonsemicarbazon und α-Phenyläthylamin dargestellt. Von dem Aceton-δ-[α-phenyläthyl-]semicarbazon läßt sich der als Nebenprodukt entstehende symmetrische *Di-*[α-*phenyläthyl-*]-*harnstoff* durch Kristallisation aus Petroläther abtrennen. Durch mehrmaliges Umkristallisieren des subst. Harnstoffs aus Alkohol erhält man schöne weiße Nädelchen vom Schmp. 207—208°.

$C_{17}H_{20}ON_2$ (268,2)	Ber.	C 76,07	H 7,51
	Gef.	» 75,98	» 7,45

Für die Darstellung des Chlorhydrats ist es vorteilhafter, das rohe Acetonderivat zu verwenden, da bei der Behandlung mit Salzsäure der symmetrische Di-[α-phenyläthyl-]harnstoff nicht in Lösung geht und durch Filtrieren entfernt werden kann.

(—)-δ-[α-*Phenyläthyl-*]*semicarbazid.* 5 g (—)-δ-[α-Phenyläthyl-]semicarbazid-chlorhydrat werden in abs. Alkohol gelöst und mit Natriumäthylatlösung gegen Phenolphthalein titriert. Nach kurzem Stehen wird vom abgeschiedenen Kochsalz abfiltriert und der Alkohol durch einen Strom trockener, CO_2-freier Luft i. V. verjagt. Es bleibt ein Öl zurück, das nach kurzer Zeit im Exsikkator kristallisiert. 3,6 g vom Schmp. 73—77° (88% d. Th.). Aus Benzol feine, weiße Nädelchen vom Schmp. 85—86°, löslich in Wasser, Eisessig, Dioxan, heißem Benzol und Toluol und sehr leicht in Alkohol, unlöslich in Petroläther.

$C_9H_{13}ON_3$ (179,1)	Ber.	C 60,29	H 7,31
	Gef.	» 60,18	» 7,04

$[\alpha]_D^{16} = -31{,}1°$ (Dioxan), $-31{,}2°$ (Alkohol), $[\alpha]_D^{17} = -67{,}4°$ (Eisessig).

Je 2,1559 g Semicarbazid-chlorhydrat und 1,6690 g Silberacetat werden in möglichst wenig Wasser gelöst. Man gibt dann beide Lösungen zusammen, läßt kurze Zeit stehen und filtriert vom abgeschiedenen Silberchlorid ab. Die wässerige Lösung wird i. V. bei 40° eingeengt, wobei ein farbloser Syrup zurückbleibt, der nach einigem Stehen im Exsikkator zu einer weißen Kristallmasse erstarrt. 1,7 g vom Schmp. 78—80° (95% d. Th.). Aus Benzol feine, weiße Nädelchen vom Schmp. 85—86°. Ein Mischschmelzpunkt mit dem auf obige Weise dargestellten (—)-δ-[α-Phenyläthyl-]semicarbazid ergab keine Depression. $[\alpha]_D^{16} = -30{,}6°$ (Alkohol).

Optisch aktive δ-[α-*Phenyläthyl*]-*semicarbazone*

Eine Lösung von 1,1 g 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) in möglichst wenig Dioxan wird mit 1,08 g (+)-δ-[α-Phenyläthyl-]semicarbazid-chlorhydrat und 0,5 g Kaliumacetat, gelöst in 4 ccm Wasser, versetzt. Nach kurzem Stehen scheiden sich hellgelbe Flocken ab. Die Lösung wird noch einige Stunden sich selbst überlassen, dann wird der Niederschlag abfiltriert, mit Dioxan und Wasser gewaschen und getrocknet. 1,6 g vom Schmp. 213° u. Z. (83% d. Th.).

---

[35]) Chem. Soc. **121**, 866 (1922).

Nach viermaligem Umkristallisieren aus Eisessig erhält man ein hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. 216° u. Z. bei langsamem, 222° u. Z. bei raschem Erhitzen, das in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist.

$C_{20}H_{18}O_3N_3Cl$ (383,6) Ber. C 62,56 H 4,73
Gef. » 62,53 » 5,03

0,0459 g in reinem, trockenem Dioxan zu 10 ccm gelöst: $[\alpha]_D^{18} = -108{,}8°$.

0,0445 g 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) und 0,0358 g (—)-δ-[α-Phenyläthyl-]semicarbazid werden in reinem trockenem Dioxan zu 10 ccm gelöst. Die Lösung erreicht erst nach mehreren Stunden den konstanten Wert: $[\alpha]_D^{16} = +106{,}3°$. Die spezifische Drehung wurde auf 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3)-δ-[α-phenyläthyl-]semicarbazon berechnet.

In Dioxan.

a) 0,0371 g Triketon + 0,0298 g Semicarbazid zu 10 ccm gelöst.

nach Min.	0[36])	60	180	∞
α_D^{16}	−0,19°	+0,72°	+1,06°	+1,34°
$K_{bimol}^{16} \times 10^2$	—	2,45	2,48	—

Mittel: $K_{bimol}^{16} = 2{,}47 \times 10^{-2}$.

b) 0,0445 g Triketon + 0,0358 g Semicarbazid zu 10 ccm gelöst.

nach Min.	0[36])	60	270	∞
α_D^{16}	−0,22°	+0,90°	+1,39°	+1,63°
$K_{bimol}^{16} \times 10^2$	—	2,55	2,48	—

Mittel: $K_{bimol}^{16} = 2{,}51 \times 10^{-2}$.

In Eisessig. 0,0556 g Triketon + 0,0448 g Semicarbazid zu 10 ccm gelöst:

nach Min.	0[37])	30	90	135	1050+	1410	1560+	2505	ber. ∞ aus +
α_D^{16}	−0,60°	−0,54°	−0,44°	−0,35°	+0,26°	+0,35°	+0,39°	+0,50°	+0,81°
$K_{bim.}^{16} \times 10^3$	—	1,48	1,43	1,59	1,49	1,47	1,50	1,42	—

Mittel: $K_{bimol}^{16} = 1{,}48 \times 10^{-3}$.

0,0801 g Semicarbazid in Eisessig zu 10 ccm gelöst:

nach Min.	0	955+	1290	1455	2400+	ber. ∞ aus +
α_D^{16}	−1,08°	−0,93°	−0,89°	−0,87°	−0,45°	+0,52°
$K_{bimol}^{16} \times 10^1$	—	1,08	1,05	1,03	1,08	—

Mittel: $K_{bimol}^{16} = 1{,}06 \times 10^{-1}$.

Eisessig ist als Lösungsmittel für die Verfolgung der Semicarbazonbildung nicht besonders geeignet, da er auf das Semicarbazid einwirkt, wohl unter Acetylierung. Doch verläuft die letztere Reaktion wesentlich langsamer als die Semicarbazonbildung. Überdies wird die Semicarbazon-bildung durch Eisessig gegenüber Dioxan als Lösungsmittel verzögert.

[36]) Aus der Drehung des Semicarbazids in Dioxan berechnet.
[37]) Aus der Drehung des Semicarbazids in Eisessig berechnet sich −0,604°.

Kristallisation des viermal aus Eisessig umkristallisierten Semicarbazons aus Dioxan, Propylalkohol und Pyridin läßt die optische Drehung unverändert, lediglich aus der Pyridin-Mutterlauge konnte eine Substanz mit geringerer Drehung erhalten werden, doch ist dieser Drehungsabfall sicher auf Zersetzung zurückzuführen, da die Substanz braunrot gefärbt war.

Optische Drehung des Semicarbazons. In Pyridin: $[\alpha]_D^{18} = +30{,}7°$, $[\alpha]_C^{21} = +24{,}0°$, nach 24 Stunden: $+24{,}0°$.

In 1-proc. Natriumäthylatlösung: $[\alpha]_C^{20} = +79{,}9°$, nach 24 Stunden: $[\alpha]_C^{20} = +80{,}4°$.

Das Semicarbazon löst sich mit dunkelroter Farbe in Natriumäthylatlösung auf und läßt sich aus dieser Lösung durch Zusatz von Salzsäure wieder unverändert ausfällen.

Versuche zur Darstellung von 5-Amino-2-acetyl-indandion-(1,3) (XIV)

Analog der Darstellung von 5-Chlor-2-acetyl-indandion-(1,3) wurde 4-Nitrophthalsäurediäthylester[38]) mit Aceton kondensiert. Die Reaktion verlief sehr heftig und das Gemisch färbte sich dunkel. Beim Versetzen der alkalischen Lösung mit verd. Salzsäure wurde eine dunkelbraune, schmierige Masse erhalten, die nicht kristallisierte. Abänderung der Versuchsbedingungen (Kühlung, tropfenweise Zugabe des Natriumäthylats, Anwendung von Natriumamid) führte ebenfalls zu keinem Erfolg.

Bei der Anwendung von wasserfreiem Zinkchlorid als Kondensationsmittel bleibt der Ester unverändert.

Die Kondensation des 4-Aminophthalsäure-diäthylesters mit Aceton mittels Natriumäthylat lieferte eine geringe Menge eines schmierigen Reaktionsprodukts, das nicht kristallisierte. Kondensierte man mit Natriumamid in Dioxanlösung, so ließ sich eine geringe Menge amorpher Substanz erhalten, die nicht umzukristallisieren war.

4-Nitrophthalylchlorid. 40 g Nitrophthalsäureanhydrid[39]) mit 80 g Phosphorpentachlorid drei Stunden im Ölbad auf 130°, Rohprodukt i. V. destilliert. 42 g (82% d. Th.) eines hellgelben Öles vom Sdp. 185°/12—13 mm.

$C_8H_3O_4NCl_2$ (247,9) Ber. Cl 28,60 Gef. Cl 28,74.

Kondensation von 4-Nitrophthalylchlorid mit Aceton

Eine Lösung von 1,2 g Aceton in 20 ccm abs. Äther wurde mit 5,5 g trockenem Kaliumcarbonat eine halbe Stunde lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, dann mit 5 g 4-Nitrophthalylchlorid versetzt und noch eine weitere Stunde erwärmt. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt und die wässerige Lösung durch längeres Durchsaugen eines Luftstromes vom Äther befreit. Auf Zusatz von verd. Salzsäure trat keine Abscheidung ein. Aus der ätherischen Lösung wurde ein dunkelgelbes Öl erhalten, das nicht weiter untersucht wurde.

Der Versuch wurde analog einer Vorschrift von C. Bülow und E. Hailer[40]) mit Aceton und Natriumäthylat wiederholt, verlief aber ebenfalls ergebnislos.

---

[38]) Für die Überlassung einer größeren Menge 4-Nitrophthalsäure sind wir der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, zu Dank verpflichtet.

[39]) Das *4-Nitrophthalsäureanhydrid* läßt sich analog der Vorschrift von B. H. Nicolet und J. A. Bender (Organic Syntheses, Collective Volume I, New York, 1932, 402) für das 3-Nitrophthalsäureanhydrid darstellen. Ausbeute 89% d. Th., Schmp. 115°.

[40]) B. 35, 930 (1902).

Kondensation von 4-Nitrophthalylchlorid mit Acetessigester

20 g 4-Nitrophthalylchlorid wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur zu einem Brei von Natracetessigester aus 21 g Acetessigester, 3,7 g Natrium und 150 ccm abs. Äther gegeben. Die Masse erwärmte sich und färbte sich dunkelbraun. Nachdem alles 4-Nitrophthalylchlorid zugegeben worden war, blieb das Gemisch noch 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die ätherische Lösung war nun zu einem dicken braunen Kristallbrei erstarrt, sie wurde mit Wasser versetzt und im Scheidetrichter abgetrennt. Der Kristallbrei wurde abgesaugt, in Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge aufgelöst, die alkalische Lösung mit Salzsäure angesäuert, wobei feine hellgelbe Blättchen ausfielen.

Aus dem wässerigen Filtrat fiel auf Zusatz von Salzsäure noch eine kleine Menge hellgelber Blättchen aus, gleichzeitig aber auch ein Öl, das in Äther aufgenommen wurde. Nach vierzehntägigem Stehen war das Öl zum Teil zu einem Kristallbrei erstarrt, der auf Ton abgepreßt und mit Chloroform gewaschen wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Acetessigester schmilzt die Substanz bei 163—164°, sie ist identisch mit 4-Nitrophthalsäure (Mischprobe!).

Die ätherische Lösung aus der Kondensation wurde mit Calciumchlorid getrocknet und verdampft, das zurückbleibende dunkelbraune Öl i. V. destilliert, wobei ein Teil des angewandten Acetessigesters (8 g) zurückerhalten wurde.

Die feinen hellgelben Blättchen (2 g vom Schmp. 123—128°) wurden aus Methanol umkristallisiert. Feine goldgelbe Schüppchen vom Schmp. 204°.

$C_{11}H_7O_6N$ (249,0)	Ber.	C 53,01	H 2,83	N 5,62
	Gef.	» 53,05	» 2,91	» 5,69

In Äthylalkohol oder Aceton löst sich die rohe Substanz mit intensiv dunkelroter Farbe, aus der Lösung läßt sich jedoch nur noch ein braunrotes Öl isolieren.

Anhang

Methylierung von α-Phenyläthylamin

Zu einer benzolischen Lösung von 12,1 g α-Phenyläthylamin wurden unter Eiskühlung langsam 12,6 g Dimethylsulfat zugetropft, man ließ dann die Lösung eine halbe Stunde stehen und verdünnte mit Wasser. Nach Zugabe von Salzsäure wurde das Benzol im Scheidetrichter abgetrennt, die wässerige salzsaure Lösung mit conc. Natronlauge alkalisch gemacht, das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat verdampft.

Beim Extrahieren mit Äther blieb eine Menge Öl ungelöst (quartäres Ammoniumsalz). Es wurde abgetrennt und mit wässeriger Pikrinsäurelösung in das [*α-Phenyläthyl*]-*trimethyl-ammoniumpikrat* übergeführt (1,8 g). Dunkelgelbe Blättchen aus Methanol vom Schmp. 154—155°.

$C_{17}H_{20}O_7N_4$ (392,2)	Ber.	C 52,02	H 5,14	
	Gef.	» 51,87	» 4,91	

Der Rückstand von der ätherischen Lösung (10,5 g) wurde mit der entsprechenden Menge Salzsäure versetzt, die Lösung in der Kälte mit der auf sekundäres Amin berechneten Menge Natriumnitrit in Wasser versetzt und dann einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Es schied sich ein Öl ab (5 g), das mit Äther ausgeschüttelt und nach dem Abdestillieren des Äthers mit Zinn und Salzsäure reduziert wurde. Der größte Teil des Öles blieb unverändert, wurde deshalb mit Äther aufgenommen und mit ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Auf diese Weise konnten 3,4 g [*α-Phenyläthyl*]-*methyl-ammoniumpikrat* vom Schmp. 174—176° isoliert werden, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 183,5° bildete.

$C_{15}H_{16}O_7N_4$ (364,1)	Ber.	C 49,43	H 4,42	
	Gef.	» 49,14	» 4,11	

Die salzsaure zinnhaltige Lösung wurde mit conc. Natronlauge alkalisch gemacht und der Lösung mit Äther eine kleine Menge sekundären Amins (0,9 g) entzogen.

Die salzsaure Lösung von der Nitrosierung wurde mit conc. Natronlauge alkalisch gemacht, das abgeschiedene Öl mit Äther isoliert und i. V. destilliert: Sdp. 63—64°/10 mm. Das [α-*Phenyläthyl*]-*dimethylamin* ließ sich über das Pikrat reinigen, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol schwefelgelbe Blättchen vom Schmp. 138,5° bildete.

$C_{16}H_{18}O_7N_4$ (378,2) Ber. C 50,77 H 4,80
Gef. » 50,78 » 4,90

Führt man die Methylierung ohne Lösungsmittel aus, so ist das Ergebnis kein besseres, nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die ungefähren Mengen der Reaktionsprodukte:

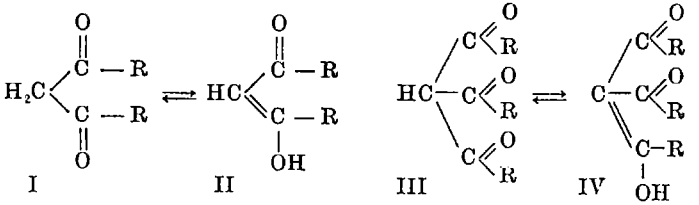
	% mit	ohne Benzol
Prim. Amin bzw. Alkohol ..	29	24
Sek. Amin	5	4
Tert. Amin	28	29
Quart. Ammoniumbase ...	5	5
zus.	67	62

Zur Konstitution der Triacylmethane. II.

Über das Bicyclo-[2,2,2]-octantrion-(2,6,7)

Von *Walter Theilacker* und *Walter Schmid*[1])

Die *Acidität der 1,3-Diketoverbindungen* (I) *und der Triacylmethane* (III) wird darauf zurückgeführt, daß nicht die Ketoformen (I bzw. III), sondern die mit ihnen im Gleichgewicht stehenden tautomeren Enolformen (II bzw. IV) Träger der sauren Eigenschaften sind, daß also praktisch nur OH-Acidität vorliegt. Aus

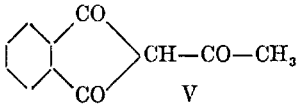


den Untersuchungen von F. Arndt und C. Martius[2]) geht hervor, daß die induktiv-acidifizierende Wirkung der Gruppe —CO—R

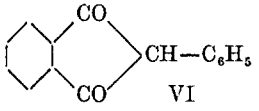
[1]) Die Arbeit wurde in den Jahren 1937 bis 1939 mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt. W. Schmid ist der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Stipendiums zu Dank verpflichtet.

[2]) A. 499, 228 (1932), s. a. F. Arndt und B. Eistert, B. 74, 423 (1941).

gering, ihre elektromer-acidifizierende Wirkung dagegen im vorliegenden Falle besonders groß ist, da durch die Enolisierung ein konjugiertes System geschaffen wird. Arndt und Martius weisen dabei besonders darauf hin, daß die Ketoformen der Claisenschen Triacylmethane (III) sich nicht einmal in Lauge lösen, während die Enolformen (IV) schon mit verd. Sodalösung in Lösung gehen[3]). Indessen gilt dies nicht für alle Ketoformen III, denn das *2-Acetyl-indandion-(1,3)* (V), das nach A. Hantzsch[4]) im festen Zustand die Ketoform darstellt, ist, wie sein 5-Chlorderivat, sodalöslich[5]). Ebenso geht auch das farblose *2-Phenyl-indandion-*

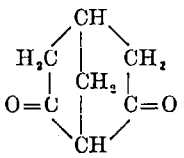


V

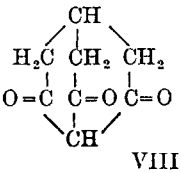


VI

(1,3) (VI) — ein Beispiel für den Fall I —, das im festen Zustand sicher in der Ketoform vorliegt[6]), leicht in Sodalösung mit tiefroter Farbe in Lösung. Um die Frage, ob und in welchem Grade bei I bzw. III auch *CH-Acidität* vorhanden ist, einwandfrei zu entscheiden, wäre es notwendig, Verbindungen dieser Art zu untersuchen, bei denen eine Enolisierung nicht eintreten kann. Dies ist der Fall bei den bicyclischen Ketonen VII und VIII, bei denen



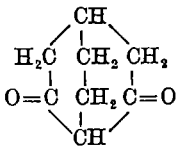
VII



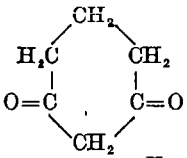
VIII

durch die Enolisierung eine Doppelbindung am Brückenkopf erzeugt würde, was nach der Bredtschen Regel aus Spannungsgründen ausgeschlossen ist. Da bei dem *Bicyclo-[2,2,2]-octantrion-(2,6,7)* (VIII) am ehesten eine CH-Acidität zu erwarten war, haben wir uns zunächst der Synthese dieses Triketons zugewandt. Nach dem durch die Kriegsverhältnisse bedingten Abbruch unserer Versuche erschien eine Mitteilung von P. D. Bartlett und G. F. Woods[7]), die über die Synthese eines Diketons vom Typ VII, des *Bicyclo-[2,2,2]-octandions-(2,6)* (IX) berichteten. IX ist in wässerigem Alkali nicht besser löslich als in Wasser, steht damit

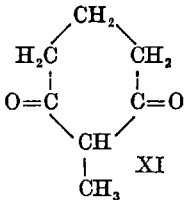
[3]) L. Claisen, A. 291, 25 (1896).
[4]) A. 392, 308 (1912).
[5]) s. die 1. Mitt., A. 570, 1 (1950).
[6]) Die Enolform müßte, wie C. F. Koelsch (Am. Soc. 58, 1328 (1936)) an Halogenderivaten von VI gezeigt hat, tiefviolett gefärbt sein.
[7]) Am. Soc. 62, 2933 (1940).



IX



X



XI

also im Gegensatz zu dem stark sauren Dihydroresorcin (X). Bei der Zerewitinoffbestimmung verbraucht es 2 Mol. Methylmagnesiumjodid und entwickelt nur 0,15 Mol. Methan. Man könnte daraus den Schluß ziehen, daß 1,3-Diketone (I) tatsächlich keine CH-Acidität besitzen. Dazu ist aber folgendes zu bemerken:

1. IX ist nicht mit X, sondern mit dem 2-Methyldihydroresorcin (XI) zu vergleichen. Dieses muß gegenüber X aber schon eine wesentlich geringere Acidität besitzen, denn zum Unterschied von X ist es sehr schwer löslich in Wasser und Alkohol[8]), doch noch löslich in Alkalilauge und Sodalösung[9]). Die Verhältnisse dürften hier ähnlich liegen wie bei dem C-Methylacetessigester, dessen Acidität gegenüber dem Acetessigester soweit herabgesetzt ist, daß er im Gegensatz zu diesem nicht mehr durch Diazomethan methyliert wird und auch in wässeriger Alkalilauge geringere Löslichkeit zeigt[10]). Das Verhalten von X und XI gegenüber Diazomethan ist nicht geprüft.

2. Das Ergebnis der Reaktion mit Methylmagnesiumjodid hängt davon ab, ob die Ketogruppen oder die CH-Gruppe schneller reagieren. Die Tatsache, daß nur 0,15 statt eines Moleküls Methan entstehen, beweist, wie auch das Verhalten gegen Alkalilauge, lediglich, daß die CH-Acidität von IX nicht groß sein kann[11]). Doch ist aus dem oben angeführten Grund IX als C-Alkylderivat kein besonders geeignetes Beispiel für den Nachweis der CH-Acidität, demgegenüber wäre bei VIII infolge der Wirkung dreier Ketogruppen eine wesentlich größere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CH-Acidität vorhanden.

Die Synthese von VIII wurde auf folgendem Wege in Angriff genommen:

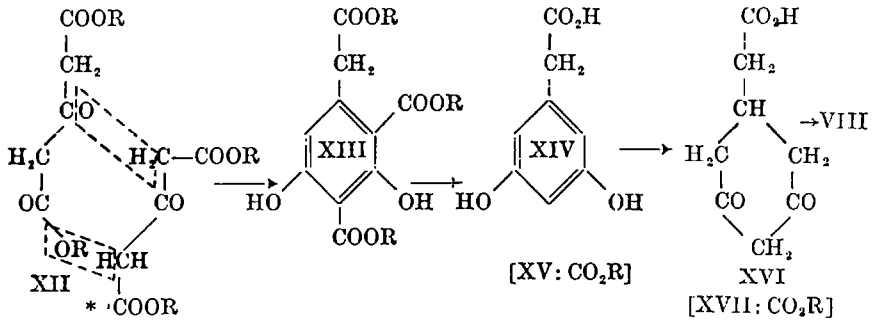
---

[8]) E. E. Blaise und M. Maire, Bull. (4) 3, 425 (1908).

[9]) Tanno Voitila (Fjäder), Ann. Acad. Sci. fennicae (A) 49, No. 1, S. 17 u. 65 (1938). Beobachtungen am 2,5,5-Trimethyl-dihydroresorcin, das sich jedoch analog XI verhalten muß.

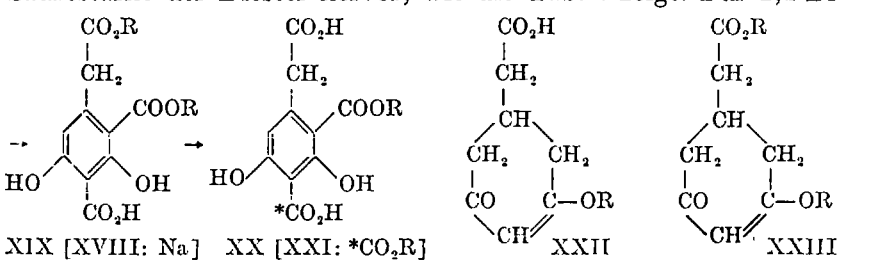
[10]) F. Arndt, L. Loewe und B. Boyer, B. 74, 1460 (1941).

[11]) Um die CH-Acidität zu prüfen, wäre es notwendig, die Addition des Grignardreagenzes an die CO-Gruppen wie im Falle des Mesitylmethylketons sterisch zu behindern (s. dazu F. Arndt und B. Eistert, B. 74, 431 (1941)).



Die Verbindungen XII—XIV sind bereits in der Literatur bekannt, die Darstellungsvorschriften für XIII und XIV mußten jedoch noch soweit umgearbeitet werden, daß der eingeschlagene Weg präparativ gangbar wurde.

Die Kondensation des Acetondicarbonsäure-diäthylesters (XII, R = C_2H_5) zum *3,5-Dioxy-2,4-dicarbäthoxy-phenylessigsäure-äthylester* (XIII, R = C_2H_5) wurde von H. von Pechmann[12]) aufgefunden und verläuft, wie D. S. Jerdan[13]) festgestellt hat und wie wir bestätigen können, am besten mit geringen Mengen Natrium (1%); man erhält so 53% reines Kondensationsprodukt. Ganz analog verläuft die Kondensation des Acetondicarbonsäuredimethylesters[14]), Ausbeute 40% reine Substanz. Die bei der Kondensation entstehenden Nebenprodukte wurden aufgeklärt, es sind die Natriumsalze XVIII der *3,5-Dioxy-2-carbalkoxy-4-carboxy-phenylessigsäureester* (XIX, R = CH_3 u. C_2H_5). Der Diester XIX (R = C_2H_5) besitzt die freie COOH-Gruppe nicht, wie Jerdan[13]) angenommen hat, in 2-, sondern in 4-Stellung. Dies geht aus der Säurestärke der Diester hervor, wie die Tab. 1 zeigt. Für 2,4-Di-



[12]) H. Cornelius und H. von Pechmann, B. 19, 1449 (1886).

[13]) Chem. Soc. 75, 808 (1899).

[14]) Nach F. W. Dootson, Chem. Soc. 77, 1199 (1900), kondensiert sich der *Acetondicarbonsäure-dimethylester* schon beim Erhitzen ohne Kondensationsmittel zu XIII, so daß er überhaupt nicht durch Destillation gereinigt werden kann. Es gelang uns jedoch nicht, diese Selbstkondensation auszuführen, der Dimethylester läßt sich ohne Schwierigkeiten destillieren und wird erst durch Natrium kondensiert, er nimmt also keine Ausnahmestellung ein.

oxybenzoesäure berechnet sich für die angewandte Konzentration $p_H = 2{,}3$, für 2,6-Dioxybenzoesäure $p_H = 1{,}6$. Daraus geht hervor, daß die stark sauren Diester XIX analog der 2,6-Dioxybenzoesäure konstituiert sind, die COOH-Gruppe also in 4-Stellung tragen. Endgültig wurde diese Struktur von Y. Asahina und H. Nogami[15]) bewiesen.

Tab. 1. Konzentration: 1/16 Mol/l, 50-proc. wäßriges Aceton

Verbindung	p_H	$FeCl_3$-Reaktion
XIV (Rohprodukt)	3—4	blau
XV (R = CH_3 u. C_2H_5)	—	fast farblos (in reinem Wasser blau)
XXI (R = CH_3)	4	weinrot
XIII (R = CH_3 u. C_2H_5)	—	weinrot
XX (R = CH_3)	1	gelbstichig rot
XIX (R = CH_3 u. C_2H_5)	1	tiefviolett

Der Diester XIX ist demnach ein normales Kondensationsprodukt, seine Entstehung ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß bei der Kondensation XII ⟶ XIII Wasser abgespalten wird und sich auf diese Weise Natriumhydroxyd bilden kann, das dann verseifend auf eine der veresterten Carboxyl-Gruppen in XII (*) wirkt. Eine nachträgliche Verseifung von XIII kommt nicht in Frage, da hierbei (z. B. durch kurzes Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge) zunächst die -CH_2-COOR-Gruppe angegriffen wird unter Bildung von XXI. Daß XIX und XXI strukturisomer sind, ergibt sich daraus, daß aus beiden Verbindungen bei der weiteren Verseifung (z. B. durch kurzes Erhitzen mit 40-proc. Natronlauge auf 95°) XX entsteht. Die verseifende Wirkung des bei der Kondensation sich bildenden Natriumhydroxyds dürfte auch der Grund sein, weshalb die Ausbeuten an XIII am besten sind, wenn die für die Kondensation angewandte Menge Natrium möglichst klein gehalten wird.

Die *3,5-Dioxyphenylessigsäure* (XIV) wird nach H. von Pechmann[16]) durch Schmelzen von XIII mit der fünffachen Menge Kaliumhydroxyd und etwas Wasser dargestellt. Viel bequemer und mit fast quantitativer Ausbeute läßt sich XIV jedoch durch Kochen von XIII mit 12—14-proc. Natronlauge erhalten. XIV wird nach Pechmann am besten über das Bleisalz durch Zerlegen mit Schwefelwasserstoff gereinigt. Da dieser Weg mit Rücksicht auf die nachfolgende Hydrierung nicht empfehlenswert war, wurde die rohe Säure mit Alkohol und Chlorwasserstoff umgesetzt. Die so in nahezu quantitativer Ausbeute erhaltenen Ester XV (R = CH_3 u. C_2H_5), die übrigens auch aus dem Bleisalz von XIV mit alkoholi-

[15]) Proc. Imp. Acad. Tokyo 16, 119 (1940).
[16]) s. Anm. 12.

scher Salzsäure dargestellt werden können, lassen sich ohne Schwierigkeiten reinigen und werden direkt, ohne die Säure XIV zu isolieren, zu der *Cyclohexandion-(1,3)-essigsäure-(5)* (XVI) hydriert.

Bei dieser *Hydrierung* haben wir uns mit Erfolg des Verfahrens des DRP. 606857[17]) bedient, nach dem die Hydrierung von Resorcin zu Dihydroresorcin glatt verläuft, wenn mindestens ein Äquivalent einer stark alkalischen Substanz zugegen ist. Durch orientierende Versuche haben wir uns überzeugt, daß sich die katalytische Hydrierung von Resorcin mit Pt aus PtO_2 nach Adams durchführen läßt in 10-proc. wässeriger Natronlauge, in absolut alkoholischer Lösung bei Zusatz von Natriumäthylat und in 50-proc. Alkohol (nicht dagegen in abs. Alkohol) bei Zusatz von Triäthylamin. In analoger Weise läßt sich XVI gewinnen, wenn man XV in 10-proc. Natronlauge (Ester: NaOH = 1:2 Mol.[18])) löst und zunächst, ohne die Verseifung abzuwarten, bei Zimmertemperatur, dann bei 40 bis 50° mit PtO_2—Pt hydriert. Man erhält so mit 70—80% Ausbeute XVI · 1 H_2O vom Smp. 84—85°, die durch Trocknen im Vakuum bei 80° oder besser bei Zimmertemperatur über Silicagel wasserfreie XVI vom Smp. 127—128° liefert. Die Säure XVI wurde außerdem noch durch das *Formaldehydderivat* vom Smp. 199—200° u. Z. charakterisiert. Nach den Erfahrungen beim Dihydroresorcin müßte es auch möglich sein, zu den *Cyclohexandion-(1,3)-essigsäure-(5)-estern* XVII zu gelangen, wenn man unter Ausschluß von Wasser hydriert. Die katalytische Hydrierung von XV (R = C_2H_5) in abs. alkoholischer Lösung unter Zusatz von 1 Mol. Natriumäthylat tritt jedoch nicht ein, und dasselbe ist der Fall in Essigester-Lösung bei Zusatz von Triäthylamin. Dagegen gelingt die Darstellung von XVII (R = CH_3 u. C_2H_5) mit 28- bzw. 43-proc. Ausbeute, wenn man XV in wässeriger Aufschlämmung unter Zusatz von 1 Mol. Triäthylamin mit PtO_2—Pt bei Zimmertemperatur[19]) hydriert. Vom Äthylester wurde auch die *Formaldehydverbindung* dargestellt.

Die Darstellung der Ester XVII auf diesem Wege war notwendig, weil die Veresterung der Säure XVI mit Alkohol und Chlorwasserstoff oder über das Silbersalz mit Alkyljodid Gemische lieferte. Dihydroresorcin selbst bildet nämlich unter diesen Bedingungen *Enoläther*[20]), so daß bei XVI die Entstehung von drei Verbindungen XVII, XXII und XXIII möglich ist. Bei der Veresterung mit Äthylalkohol und Chlorwasserstoff erhält man ein Öl, mit Methanol und Chlorwasserstoff ein Öl, aus dem sich eine Verbindung vom Smp. 57—58° isolieren läßt, die trotz der schlechten Analyse sicher XXIII (R = CH_3) ist[21]). Aus dem Silbersalz entsteht mit

[17]) C. 1935. I. 632, s. M. Klingenfuß, Festschrift für E. Ch. Barell, Basel 1936, S. 217 ff. (C. 1937. II. 220).

[18]) Ein Überschuß hemmt in diesem Falle die Hydrierung.

[19]) Erhöhte Temperatur führt wieder zur Säure XVI.

[20]) G. Merling, A. 278, 45 (1894).

[21]) Damit stimmt überein, daß XXIII (R = C_2H_5), das auf andere Art und Weise gewonnen wurde, bei 39—40° schmilzt.

Äthyljodid ein Öl, das teilweise kristallisiert. Die so erhaltene Substanz schmilzt bei 127° und ist nach der Analyse und dem negativen Ausfall der Eisenchloridreaktion in wäßriger Lösung XXII (R = C_2H_5). Damit stimmt überein, daß, wie es für solche Enoläther charakteristisch ist[20]), bei längerem Stehen in wäßriger Lösung, schneller beim Kochen mit Wasser Hydrolyse eintritt unter Bildung von XVI.

Damit standen für die Synthese von VIII die Säure XVI, wie auch ihre Ester XVII zur Verfügung, beide sind typische Dihydroresorcin-Derivate, wie die Eisenchloridreaktion und die Säurestärke zeigen (s. Tab. 2), XVI ist durch die Carboxylgruppe noch

Tab. 2. Konzentration: 2 Mol/l, Wasser

Verbindung	p_H	$FeCl_3$-Reaktion
XVI	3	hellbraunrot
XVII (R = C_2H_5)	4	weinrot
Dihydroresorcin	4	weinrot[22])

stärker sauer. Für die Gewinnung des Triketons VIII ist das allgemein angewandte Verfahren — Einwirkung von Carbonsäurechloriden auf die Alkaliverbindungen der 1,3-Diketone — nicht brauchbar, da bei der Einwirkung von Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid die Dihydroresorcingruppierung unter Substitution von einer bzw. zwei Enol-OH-Gruppen durch Chlor reagiert[23]) und so die Darstellung des Säurechlorids von XVI nicht gelingt.

Wir versuchten deshalb zunächst durch intramolekulare *Esterkondensation* von XVII (R = C_2H_5) zu VIII zu gelangen, doch ohne Erfolg. Mit 1 Mol. Natriumäthylat in Äther trat keine weitere Veränderung ein als die Salzbildung mit dem enolisierten XVII, mit 2 Mol. in siedendem Benzol bildete sich ein zähes, dickflüssiges, rotbraunes Öl, das nicht kristallisierte, und ähnlich verlief die Einwirkung von überschüssigem Natriumamid in Benzol. Auch mit 3 Mol. Kaliumäthylat in siedendem Dioxan entstanden solche orangeroten, zähen Öle, die offenbar Anhydroverbindungen aus 2 Molekülen Ester darstellen und analog dem Anhydro-bis-methon[24]) konstituiert sind. Durch Einwirkung von Wasser ließ sich daraus die Säure XVI isolieren, in einem Falle auch XXII (R = C_2H_5), so daß unter der Einwirkung des Kaliumäthylats auch eine Umesterung Ester → Enoläther stattfindet.

Da diese Kondensationsversuche negativ verliefen, versuchten wir zunächst an einem einfachen Beispiel, der Überführung von

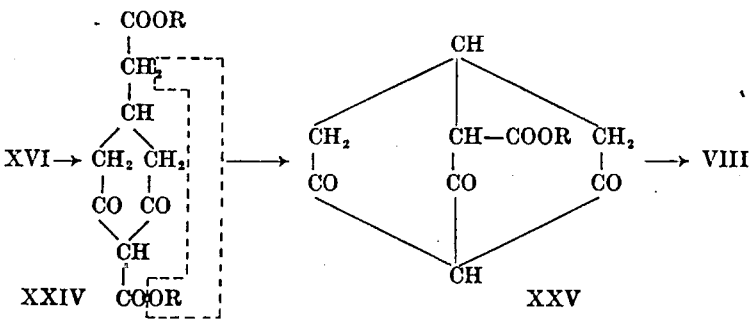
[22]) In wäßrigem Aceton ganz schwach gefärbt.

[23]) A. W. Crossley und P. Haas, Chem. Soc. 83, 498 (1903); Thionylchlorid reagiert wieder anders, unter Bildung eines schwefel- und sauerstoffhaltigen Ringsystems, R. D. Desai und M. A. Wali, J. Indian chem. Soc. 13, 735 (1936).

[24]) N. J. Toivonen, T. Fjäder und A. Heikel, C. 1936. I. 2076.

Acetylaceton in *Triacetylmethan*, die Verhältnisse zu klären. Es gelingt nun auch hier nicht, Acetylaceton mit Essigester zu Triacetylmethan zu kondensieren. Mit Natriumäthylat, Natrium oder Natriumamid wurde das Acetylaceton zum größten Teil unverändert zurückerhalten, im letzteren Falle entstand nebenbei in geringer Menge eine feste Substanz vom Smp. 76—77°, die in alkoholischer Lösung mit Ferrichlorid Rotfärbung gab und nicht zu identifizieren war[25]). Triacetylmethan war bei all diesen Versuchen nicht nachzuweisen und es kann sich wohl auch nicht bilden, denn es wird umgekehrt mit Natriumäthylat in wenig siedendem abs. Alkonol in Acetylaceton und Essigester gespalten, und selbst Acetylaceton erleidet unter diesen Bedingungen eine teilweise Spaltung in Aceton und Essigester.

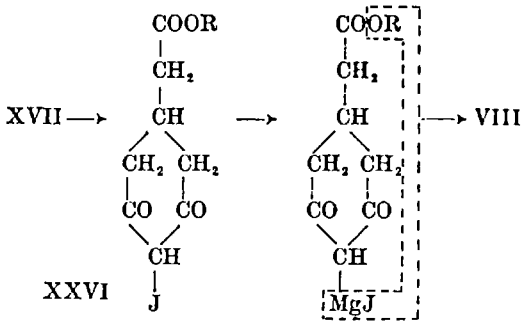
Da die Kondensation des Esters XVII zu VIII nicht gelang, wurde sie auf dem Umweg XVI → XXIV → XXV → VIII versucht.



Die Einwirkung von *Chlorameisensäureester* auf das Dinatriumsalz von XVI in abs. Alkohol, die zu XXIV führen sollte, lieferte indessen nicht dieses, sondern je nach den Bedingungen in wechselnden Verhältnissen alle 3 möglichen Veresterungsprodukte von XVI mit Äthylalkohol, XVII, XXII und XXIII, von denen die beiden letzteren als Enoläther keine Eisenchlorid-Reaktion geben. Ähnlich verlief die Umsetzung des Kupfersalzes von XVI mit Chlorameisensäureester in abs. Alkohol, Benzol oder Dioxan; es entstanden im wesentlichen XVII und XXIII. Aus dem alkalilöslichen Teil des Reaktionsproduktes, der XVII enthielt, konnte jedoch durch fraktionierte Destillation i. V. XXIV (R = C_2H_5) in öliger, noch nicht ganz reiner Form abgetrennt werden, doch kommt eine präparative Darstellung von XXIV auf diesem Wege nicht in Frage. Auch die Umsetzung der Säure XVI selbst mit Chlorameisensäureester in Pyridinlösung hatte keinen Erfolg.

[25]) Das beim Kochen von Acetylaceton in wäßrig-alkalischer Lösung entstehende 3,5-*Dimethyl-2-acetyl-phenol* schmilzt bei 58°, A. Heikel, C. 1936. I. 2076.

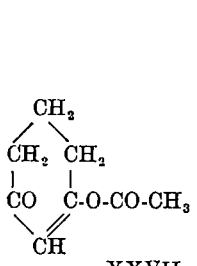
Eine weitere Möglichkeit, XVII in VIII überzuführen, bot die Einwirkung von Magnesium auf das 2-Jodderivat (XXVI):



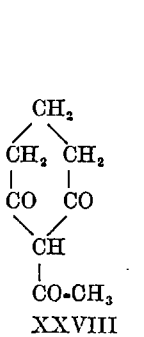
Um sie zu prüfen, wurde in einem Modellversuch ein Gemisch von *2-Jod-dihydroresorcin* und Essigester mit Magnesium in Äther oder Dioxan umgesetzt, es trat jedoch keine Reaktion ein, offenbar deshalb, weil das Halogen in diesen Verbindungen „positiven" Charakter besitzt[26]). XXVI läßt sich leicht aus Dihydroresorcin in Sodalösung oder besser in Methanollösung unter Zusatz von 1 Mol. Natriummethylat und einer methylalkoholischen Jodlösung darstellen.

Nachdem alle Versuche, von dem Ester XVII zum Triketon VIII zu gelangen, fehlgeschlagen waren, wurde die Säure XVI selbst für diesen Zweck herangezogen. Zunächst wurde das Dinatriumsalz von XVI mit *Phosphoroxychlorid* in Analogie zu der Darstellung von Säureanhydriden umgesetzt, doch ohne Erfolg. Am Beispiel des *5,5-Dimethyl-dihydroresorcins* haben W. Dieckmann und R. Stein[27]) gezeigt, daß beim Erhitzen mit *Essigsäureanhydrid* ein *O-Acetyl-*, bei Gegenwart von *Natriumacetat* dagegen ein *C-Acetylderivat*, also ein Triketon, entsteht. Das letztere ist in Sodalösung löslich[27]) und läßt sich mit alkoholischer Kalilauge wie eine einbasische Säure titrieren[28]); gegen Alkalien ist es sehr beständig, wird dagegen durch Säuren leicht gespalten in Essigsäure und Dimethyl-dihydroresorcin[27]). Das O-Acetylderivat läßt sich durch Erhitzen mit Natriumacetat in Essigsäureanhydrid oder mit Natriumacetat allein in der Schmelze, sowie nach dem Claisenschen Verfahren durch längeres Erwärmen mit trockenem Kaliumcarbonat oder metallischem Natrium in Äther- oder Essigesterlösung in das C-Acetylderivat überführen. Damit war eine Möglichkeit geboten, durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf XVI oder XVII eine intramolekulare C-Acylierung oder eine intramolekulare O-Acylierung mit nachfolgender Umlagerung zum C-Acetylderivat zu erreichen. Auf analoge Weise lassen sich nun auch das *O-Acetyl-dihydroresorcin* (XXVII) und das *C-Acetyl-dihydroresorcin* (XXVIII) darstellen. Die Umlagerung von XXVII

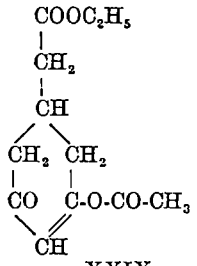
[26]) T. Voitila (Fjäder), Ann. Acad. Sci. fennicae (A) **49**, No. 1 (1938).
[27]) B. **37**, 3370 (1904).
[28]) A. W. Crossley und N. Renouf, Chem. Soc. **101**, 1529 (1912).



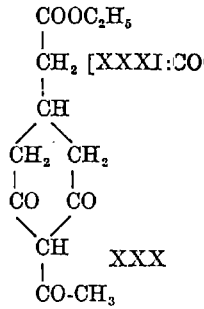
XXVII



XXVIII

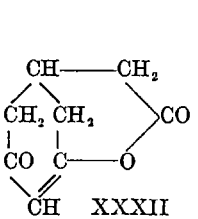


XXIX

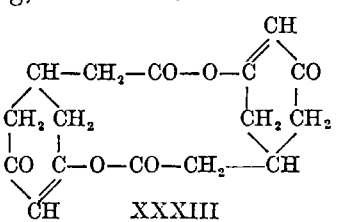


XXX

in XXVIII ist jedoch mit Natriumacetat in siedendem Xylol oder in der Schmelze bei 140—150°, sowie mit Kaliumcarbonat in siedendem Essigester nicht durchzuführen und auch bei Gegenwart von etwas Dihydroresorcin bilden sich im letzteren Falle nur geringe Mengen von XXVIII, so daß der Verdacht naheliegt, daß dieses aus Dihydroresorcin unter der Einwirkung von Kaliumcarbonat und XXVII (als Acetylierungsmittel) entsteht. Aus XVII erhält man mit siedendem Essigsäureanhydrid das *O-Acetylderivat* XXIX, in Gegenwart von Natriumacetat das *C-Acetylderivat* XXX. Ein anderes Bild ergibt sich jedoch, wenn man die Säure XVI dieser Behandlung unterwirft. Zwar erhält man in Gegenwart von Natriumacetat wieder ein *C-Acetylderivat* XXXI, mit Essigsäureanhydrid allein aber bildet sich neben einem öligen Hauptprodukt in einer Ausbeute von rund 20% eine in schönen Nadeln kristallisierende, i. V. sublimierende Substanz. Das ölige Reaktionsprodukt ist wahrscheinlich das O-Acetylderivat von XVI, doch gelingt eine Reinigung nicht, da bei der Destillation nur ein kleiner Teil destilliert, während der größere Teil sich zersetzt. Die kristallisierte Substanz hat der Analyse nach die Zusammensetzung des Triketons VIII, seiner Bildungsweise nach wäre es aber eher als ein O-Acylderivat, ein *Lakton* XXXII oder XXXIII, anzusprechen. Damit ist in Übereinstimmung, daß die Substanz bei längerer



XXXII



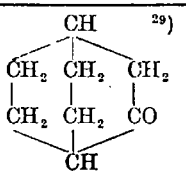
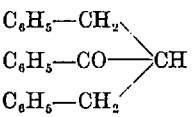
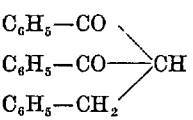
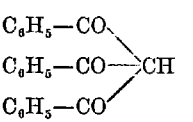
XXXIII

Berührung mit Wasser wieder in XVI übergeht. Gegen XXXII spricht aber, daß diese Verbindung der Bredtschen Regel widerspricht, gegen XXXIII die Molekulargewichtsbestimmung in

siedendem wasserfreiem Eisessig, die das einfache Molekulargewicht ergibt, wenn man nicht annehmen will, daß XXXIII durch siedenden Eisessig zerlegt wird.

Damit ist es doch außerordentlich wahrscheinlich, daß die erhaltene Substanz (Smp. 244—245°) das gesuchte *Triketon* VIII ist, auch der hohe Schmelzpunkt ist, wie Tab. 3 zeigt, für VIII

Tab. 3

Verbindung (alle drei sublimieren i. V.)	Smp.	Verbindung	Smp.
 [29]	178—179°		78°
IX[7]	190—191°		108°
VIII	244—245°		225°

normal. Ebenso ist das Verhalten gegen Wasser für VIII nicht außergewöhnlich, da z. B. auch Triacetylmethan durch Wasser langsam verseift wird[30]). Es ist sogar wahrscheinlich, daß VIII, da es nicht enolisieren kann[31]), noch leichter Hydrolyse erleidet, ähnlich wie die nicht mehr enolisierbaren Dialkylacetessigester im Gegensatz zum Acetessigester selbst außerordentlich leicht durch Alkohol in Gegenwart von etwas Alkoholat gespalten werden[32]).

Um die Ausbeute an VIII zu verbessern, wurde die Darstellungsweise verschiedentlich geändert, doch brachten alle Abänderungen (langsames Eintragen in siedendes Essigsäureanhydrid, Reaktion bei Zimmertemperatur oder im Einschluß-

[29]) O. Diels und K. Alder, A. 478, 146 (1930).

[30]) L. Birckenbach, K. Kellermann und W. Stein, B. 65, 1071 (1932).

[31]) Eine (sehr verdünnte) alkoholische Lösung wird durch Ferrichlorid nicht gefärbt, eine wässerige Suspension dagegen gibt bald Rotfärbung (Hydrolyse zu XVI!).

[32]) W. Dieckmann, B. 33, 2672 (1900).

rohr bei 170—190°, Zusatz von Calciumcarbonat, nachträgliches Erhitzen des Reaktionsproduktes mit Bariumoxyd) keinen besseren, sondern eher noch schlechteren Erfolg. Pyridin hat in der Kälte keinen Einfluß, in der Hitze dagen entsteht XXXI. Da es sich bei der Bildung von VIII aus XVI um eine intramolekulare Wasserabspaltung handelt, wurde auch noch eine Reihe anderer wasserabspaltender Mittel versucht. Zunächst wurde XVI bei 0,04 mm der trockenen Destillation unterworfen, dabei trat jedoch nur vollkommene Verharzung ein. Conc. Schwefelsäure läßt XVI unverändert, und auch die Behandlung mit Borfluorid in Dioxan ergibt kein VIII. *Phosphorpentoxyd* läßt die Säure XVI in siedendem Benzol z. T. unverändert, z. T. wird sie verschmiert, in siedendem Dioxan dagegen bildet sich etwas VIII, doch bietet diese Bildungsweise keinen Vorteil, da die Ausbeute gering ist und zudem Dioxan gegen Phosphorpentoxyd unbeständig ist.

Die Untersuchung wird fortgesetzt, es ist geplant, VIII in größerer Menge darzustellen, eine weitere Molekulargewichtsbestimmung in einem anderen Lösungsmittel durchzuführen, die Konstitution durch Reduktion zum Bicyclo-[2,2,2]-octan zu beweisen und dann vor allem das Verhalten gegen Basen in nicht wässerigen Lösungsmitteln und gegen Diazomethan zu untersuchen, um die eingangs erörterte Frage nach der Acidität dieser Verbindung zu entscheiden.

Beschreibung der Versuche

Kondensation der Acetondicarbonsäuredialkylester (XII) zu 3,5-Dioxy-2,4-dicarbalkoxy-phenylessigsäurealkylestern (XIII)

Äthylester. 1 g fein geschnittenes Natrium wird in 100 g Acetondicarbonsäurediäthylester gelöst und die Lösung im Ölbad zwei Stunden auf 140° erhitzt. Die dickflüssige, orangefarbene Masse wird noch heiß in eine Porzellanschale gegossen und nach dem Erkalten auf Ton gestrichen. Das so getrocknete Rohprodukt wäscht man mit 50-proc. Alkohol und kristallisiert mehrmals aus Alkohol um. 45 g (53% d. Th.) feine farblose, verfilzte Nädelchen vom Schmp. 98°.

Aus der Waschflüssigkeit wird der Alkohol abdestilliert, die wäßrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt und dann stark eingeengt. Beim Erkalten kristallisiert das Natriumsalz des *3,5-Dioxy-2-carbäthoxy-4-carboxy-phenylessigsäureäthylesters* (XIX, R = C_2H_5) aus (4 g = 5% d. Th.), das wieder in heißem Wasser gelöst wird. Beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure fällt XIX, der nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 141° bildet.

$C_{14}H_{16}O_8$ (312,1) Ber. C 53,83 H 5,16
Gef. » 53,71; 53,85 » 4,88; 5,08

Methylester. Die Darstellung erfolgt analog dem Äthylester, das Rohprodukt wurde jedoch direkt aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 144—145° (40% d. Th.).

Um das Na-Salz des *3,5-Dioxy-2-carbmethoxy-4-carboxy-phenylessigsäuremethylesters* (XIX, R = CH_3) zu erhalten, wurden die aus der Methanolmutterlauge erhaltenen Produkte mit Wasser ausgekocht, wobei XIII ungelöst bleibt. Aus dem Na-Salz (10% d. Th.) wird XIX wie oben abgeschieden und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 153°.

$C_{12}H_{12}O_8$ (284,1) Ber. C 50,69 H 4,25
Gef. » 50,88 » 4,19

3,5-Dioxy-2,4-dicarbmethoxy-phenylessigsäure (XXI, R = CH_3) 5 g von XIII (R = CH_3) werden mit methylalkoholischer Kalilauge 2—3 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verd. Salzsäure angesäuert und der sich nach

kurzer Zeit abscheidende voluminöse Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 4,1 g vom Schmp. 190° (87% d. Th.). Aus Methanol feine weiße Nädelchen vom Schmp. 191°.

$C_{12}H_{12}O_8$ (284,1)	Ber.	C 50,69	H 4,25
	Gef.	» 50,79	» 4,27

3,5-Dioxy-2-carboxy-4-carbmethoxy-phenylessigsäure (XX, R = CH_3) 5 g von XIX (R = CH_3) werden in 40 g heißer 40-proc. Natronlauge gelöst, die Lösung wird 1 Minute auf 95° gehalten, dann rasch abgekühlt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Der weiße flockige Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 3,8 g vom Schmp. 188° u. Z. (80% d. Th.). Aus Dioxan feine weiße Nädelchen vom Schmp. 190° u. Z.

$C_{11}H_{10}O_8 + {}^1/_2\,H_2O$ (279,2)	Ber.	C 47,32	H 3,97
	Gef.	» 47,89	» 4,14

2 g von XXI (R = CH_3) mit 10 g 40-proc. Natronlauge analog behandelt, 1,6 g vom Schmp. 168—169° u. Z. (84% d. Th.). Aus Dioxan feine weiße Nädelchen vom Schmp. 190° u. Z., die mit obiger Substanz keine Depression geben.

3,5-Dioxyphenylessigsäure (XIV)

100 g 3,5-Dioxy-2,4-dicarbalkoxy-phenylessigsäure-alkylester (XIII) werden mit 500—700 ccm 12—14-proc. Natronlauge ½ Stunde zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Schwefelsäure angesäuert, mit Tierkohle 20 Min. gekocht, filtriert und die nun fast farblose Lösung i. V. soweit eingeengt, bis Natriumsulfat auskristallisiert. Nach dem Erkalten filtriert man vom abgeschiedenen Natriumsulfat ab, zieht erschöpfend mit Äther aus, verdampft den Äther und erhält so ein schwach orange gefärbtes Öl, das nach kurzem Stehen im Vakuumexsikkator erstarrt. Das Rohprodukt — Ausbeute 96—99% — gibt mit konz. Salpetersäure eine dunkelrote Lösung.

Zur Veresterung wird die rohe Säure in der 10-fachen Menge, mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigten Alkohols gelöst. Die Lösung bleibt 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, dann wird der Alkohol i. V. abdestilliert. Man erhält so ein braunes Öl, das im Vakuumexsikkator rasch kristallisiert.

Methylester. (XV, R = CH_3). Aus 28 g roher Säure 28 g roher Ester vom Schmp. 90—97° (92% d. Th.). Aus viel Chloroform oder besser aus heißem Wasser umkristallisiert, weiße Schüppchen vom Schmp. 110—111°. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Aceton, Dioxan, Eisessig, Essigester und Äther, gut in Wasser, schwer löslich in Chloroform und sehr schwer in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther.

$C_9H_{10}O_4$ (182,1)	Ber.	C 59,32	H 5,53
	Gef.	» 59,24	» 5,39

Äthylester. Aus 17 g roher Säure 18,5 g roher Ester (93% d. Th.), der durch Vakuumdestillation gereinigt wird (Sdp. 202°/2): 15 g vom Schmp. 74—75° (76% d. Th.). Durch Kristallisation aus Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff erhält man feine weiße Blättchen vom Schmp. 77—78°.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,1)	Ber.	C 61,20	H 6,16
	Gef.	» 61,51	» 6,02

Beide Ester geben mit konz. Salpetersäure eine dunkelrote Lösung, die Lösungen in 10-proc. Natronlauge färben sich an der Luft allmählich rotbraun.

Cyclohexandion-(1,3)-essigsäure-(5) (XVI)

11,7 g XV (R = C_2H_5) werden in 47,5 ccm 10-proc. Natronlauge gelöst und nach Zugabe von 0,3 g Platinoxyd nach Adams zunächst bei Zimmertemperatur bis zur Aufnahme von 130—140 ccm H_2 und dann bei 40—50° zu Ende hydriert. Die

anfangs weinrote Lösung entfärbt sich dabei vollkommen. Nach dem Erkalten wird die Lösung vom Katalysator abfiltriert, mit verd. Salzsäure kongosauer gemacht und mehrere Stunden im Eisschrank aufbewahrt, wobei sich schöne farblose Kristalle abscheiden, die abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen werden. 8,7 g (78% d. Th.) vom Schmp. 83—84°. Um die Säure analysenrein zu erhalten, kann man sie mehrmals aus Wasser umkristallisieren, sie schmilzt dann bei 84—85°. Da sich jedoch die wäßrige Lösung in der Hitze leicht etwas verfärbt, ist es besser, sie durch wiederholtes Lösen in 10-proc. Natronlauge und Fällen mit verd. Salzsäure zu reinigen.

$C_8H_{10}O_4 \cdot H_2O$ (188,2) Ber. C 51,06 H 6,43
Gef. » 50,97 » 6,70

Das Kristallwasser ist sehr fest gebunden und wird erst bei längerem Stehen im Vakuumexsikkator über Silicagel oder konz. Schwefelsäure abgegeben.

Ber. H_2O 9,57 Gef. H_2O 9,29

Die Säure schmilzt jetzt bei 127—128° und ist unlöslich in Äther, Benzol und Toluol, löslich in Dioxan, Eisessig und Pyridin.

Die Hydrierung von XV (R = CH_3) verläuft analog, aus 3,3 g werden so 2,3 g Säure vom Schmp. 84—85° (68% d. Th.) erhalten.

Durch Eindampfen der kongosauren wäßrigen Mutterlauge i. V. und Extraktion des Rückstandes mit Aceton läßt sich noch eine geringe Menge weniger reiner Säure gewinnen.

Formaldehydverbindung. Man überläßt eine Lösung von 1 g XVI in möglichst wenig Wasser nach Zusatz von Formalinlösung einige Zeit sich selbst, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser. 0,85 g (91% d. Th.) vom Schmp. 192° u. Z.; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 199—200° u. Z.

$C_{17}H_{20}O_8 \cdot C_2H_5OH$ (398,2) Ber. C 57,26 H 6,58
Gef. » 57,10 » 6,30

Cyclohexandion-(1,3)-essigsäure-(5)-ester (XVII)

Äthylester. Eine Aufschlämmung von 23,5 g XV (R = C_2H_5) in 120 ccm Wasser wird nach Zugabe von 12 g Triäthylamin und 1,0 g Platinoxyd nach Adams bei Zimmertemperatur hydriert, dann wird wie bei der Säure aufgearbeitet. Ausbeute 11 g (42,5% d. Th.). Der Ester läßt sich sehr gut aus Wasser umkristallisieren und bildet farblose, keilförmige Kristalle vom Schmp. 58—59°, die 1 Mol. Kristallwasser enthalten, welches sie sehr leicht, teilweise schon an der Luft (Verwitterung!), vollkommen im Vakuumexsikkator verlieren. Der wasserfreie Ester schmilzt bei 85—86° und ist gut löslich in Methyl-, Äthyl- und Propylalkohol, Aceton, Pyridin, Acetessigester, Eisessig, Chloroform und Dioxan, ziemlich schwer löslich in Äther und Wasser, unlöslich in Petroläther und Schwefelkohlenstoff.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,1) Ber. C 60,57 H 7,12
Gef. » 60,69 » 6,92

Formaldehydverbindung. Darstellung wie bei XVI. Aus 1 g Äthylester 0,9 g vom Schmp. 85—86° (90% d. Th.), die sich durch Kristallisation aus 50-proc. Alkohol reinigen lassen und dann feine weiße Nädelchen vom Schmp. 88—89° bilden.

$C_{21}H_{28}O_8$ (408,2) Ber. C 61,73 H 6,91
Gef. » 61,93 » 6,83

Methylester. Eine Aufschlämmung von 3,6 g XV (R = CH_3) in 40 ccm Wasser wird nach Zugabe von 2 g Triäthylamin und 0,2 g Platinoxyd nach Adams bei Zimmertemperatur hydriert, dann wird wieder wie bei der Säure aufgearbeitet. Ausbeute 1,1 g (28% d. Th.). Der Ester läßt sich sehr gut aus Wasser umkristalli-

sieren und bildet ganz schwach hellgrün gefärbte spießige Kristalle vom Schmp. 62—63°, die ebenfalls 1 Mol. Kristallwasser enthalten, dieses jedoch bedeutend schwerer als der Äthylester abgeben.

$C_9H_{12}O_4 \cdot H_2O$ (202,1) Ber. H_2O 8,9 Gef. H_2O 9,2

Der wasserfreie Methylester schmilzt bei 90—91°.

$C_9H_{12}O_4$ (184,1) Ber. C 58,67 H 6,57
Gef. » 58,79 » 6,50

Veresterung von XVI

a) *Mit Chlorwasserstoff und Methanol.* 6 g XVI werden in 70 ccm mit HCl gesättigtem Methanol 3 Stunden zum gelinden Sieden erhitzt, dann wird das Methanol abdestilliert und das zurückbleibende zähe orangefarbene Öl (6,8 g) i. V. destilliert. Nur ein Teil der Substanz geht bei 140—160°/2 über. Aus dem so erhaltenen Öl scheiden sich nach längerem Stehen Kristalle aus, die auf Ton abgepreßt werden. 0,5 g vom Schmp. 54—56°, die nach mehrfachem Umlösen aus Schwefelkohlenstoff bei 57—58° schmelzen und den *Enolmethyläther* (XXIII) darstellen.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,1) Ber. C 60,57 H 7,12
Gef. » 59,22 » 6,81

Analog 2 g XVI mit Äthanol behandelt. 2,8 g gelbbraunes Öl, das i. V. destilliert wurde. 1,8 g vom Sdp. 135—148°/2 mm, die nicht erstarren.

b) *Über das Silbersalz.* 3,8 g XVI ($^1/_{50}$ Mol) werden in wenig Wasser gelöst und dazu 39 ccm n/1-Natronlauge und dann eine Lösung von 6,8 g Silbernitrat ($^1/_{25}$ Mol) in wenig Wasser gegeben. Der weiße flockige Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 7,4 g Silbersalz (96% d. Th.)

Eine Aufschlämmung von 3,0 g Silbersalz in 30 ccm Chloroform wird mit 5 g Äthyljodid versetzt und mehrere Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom entstandenen Silberjodid abfiltriert und die Chloroformlösung eingedampft, wobei ein hellgelbes Öl (1,9 g) zurückbleibt, das nach kurzer Zeit kristallisiert. Die Kristalle werden durch Waschen mit Äther von dem anhaftenden Öl befreit und schmelzen dann bei 122—124° (0,5 g). Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt die Substanz bei 127°, sie ist der *Enoläthyläther* von XVI (XXII, R = C_2H_5), s. nächster Abschnitt.

Einwirkung von Chlorameisensäureester auf das Dinatriumsalz von XVI

1,7 g wasserfreie Säure XVI werden in 30 ccm abs. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,46 g Natrium in 25 ccm abs. Alkohol versetzt. Nach Zugabe von 2,4 g Chlorameisensäureester beginnt sich ein weißer Niederschlag abzuscheiden, von dem nach halbstündigem Stehen abfiltriert wird. Aus der alkoholischen Lösung wird der Alkohol i. V. abdestilliert und das zurückbleibende Öl (1,9 g) in Äther aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung scheiden sich beim Abkühlen mit Kältemischung 0,2 g feine weiße Kristalle vom Schmp. 122—124° ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 127° schmelzen. Die Substanz ist der *Enoläthyläther* von XVI (XXII, R = C_2H_5), der sich in Sodalösung und heißem Wasser löst und in wäßriger Lösung mit Eisenchlorid keine Enolreaktion gibt.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,1) Ber. C 60,57 H 7,12
Gef. » 60,59 » 6,88

Das nach dem Verjagen des Äthers zurückbleibende Öl (1,6 g) wird i. V. destilliert (Sdp. 120—140°/0,03); das Destillat erstarrt bei 0° zum größten Teil. Zur

Reinigung preßt man die Kristalle auf Ton ab, sie sind sehr leicht löslich in Alkoholen, Eisessig, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Aceton.

$C_{12}H_{18}O_4$ (226,3) Ber. C 63,70 H 8,02%
Gef. » 63,63 » 8,00

Der *Enoläthyläther des Cyclohexandion-(1,3)-essigsäure-(5)-äthylesters* (XXIII, R = C_2H_5) gibt in alkoholischer und wäßrig-alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid keine Enolreaktion.

In analoger Weise entstehen aus 1,7 g der wasserfreien Säure XVI, 0,57 g Natrium in Alkohol und 2,4 g Chlorameisensäureester 2,0 g Öl, das durch Behandeln mit Äther und Sodalösung in zwei Teile zerlegt werden kann. Aus der ätherischen Lösung können 0,8 g Öl isoliert werden, das im wesentlichen aus XXIII besteht. Aus der Sodalösung erhält man nach dem Ansäuern mit Salzsäure und Ausäthern 0,8 g Kristalle vom Schmp. 82—83°, die mit XVII (R = C_2H_5) keine Schmelzpunktsdepression ergeben.

Einwirkung von Chlorameisensäureester auf das Kupfersalz von XVI

3,8 g kristallwasserhaltige Säure XVI in 35 ccm Methanol werden mit einer Lösung von 0,92 g Natrium in 35 ccm Methanol versetzt; dazu gibt man eine Lösung von 3,4 g krist. Kupfer(II)-chlorid in 30 ccm Methanol, wobei ein grüner Niederschlag ausfällt, der nach 2-stündigem Stehen abfiltriert und mit Methanol gewaschen wird. Man trocknet im Exsikkator und erhält so 5,2 g Kupfersalz, das noch Natriumchlorid enthält. Dieses Kupfersalz wird in 60 ccm abs. Alkohol suspendiert und mit 10,8 g Chlorameisensäureester versetzt. Man läßt 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, erhitzt noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden, filtriert und dampft die hellbraune Lösung i. V. ein. Der schwarzgrüne, ölige Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mehrmals mit Äther ausgezogen, der ätherische Auszug mehrfach mit 2 n-Sodalösung ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels erhält man 2,8 g eines hellgelben Öles, das nach Zugabe eines Impfkristalls langsam kristallisiert und im wesentlichen aus XXIII (R = C_2H_5) besteht. Schmp. 39—40°.

Der sodaalkalische Auszug wird mit Salzsäure angesäuert und nach Zugabe von Kochsalz mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Ätherextrakt erhält man nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen 1,0 g braunes, dickflüssiges Öl, das zum größten Teil erstarrt. Die so erhaltenen Kristalle werden auf Ton abgepreßt und mit Benzol gewaschen, 0,3 g vom Schmp. 83—84°, identisch mit XVII (R = C_2H_5). Das aus dem Ton durch Extraktion mit Äther zurückgewonnene Restöl aus mehreren Versuchen wurde einer Vakuumdestillation unterworfen, wobei es bei 0,02—0,03 mm sehr uneinheitlich zwischen 130 und 160° überging und teilweise Zersetzung eintrat. Durch nochmaliges Destillieren erhielt man ein farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war und aus *Cyclohexandion-(1.3)-carbonsäure-(2)-essigsäure-(5)diäthylester* (XXIV, R = C_2H_5) bestand.

$C_{13}H_{18}O_6$ (270,1) Ber. C 57,75 H 6,71
Gef. » 58,47 » 6,86

2-Jod-dihydroresorcin

1,12 g Dihydroresorcin wurden in 5 ccm Natriummethylatlösung (4,6 g Natrium auf 100 ccm Methanol) gelöst und dazu bei 0° tropfenweise eine Lösung von 2,54 g Jod in 15 ccm Methanol gegeben. Man versetzt dann mit 10 ccm Wasser und läßt die Lösung in Kältemischung stehen, wobei sich das Produkt in kristalliner Form abscheidet. Man filtriert ab und wäscht mit wenig Alkohol nach, 1,2 g vom Schmp.

152—153° u. Z. (50% d. Th.), die nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 153° u. Z. schmelzen.

$C_6H_7O_2J$ (238,0)	Ber.	C 30,25	H 2,96	J 53,34
	Gef.	» 30,38	» 3,01	» 53,08

Führt man die Jodierung in analoger Weise in 2 n-Natriumcarbonatlösung durch, so ist die Ausbeute wohl etwas besser (54% d. Th.), das Produkt jedoch unreiner.

Die Substanz läßt sich mit Magnesium und Essigester in siedendem Äther oder siedendem Dioxan nicht umsetzen, der größte Teil der angewandten Substanz läßt sich unverändert wiedergewinnen.

O-Acetyl-dihydroresorcin (XXVII)

8 g Dihydroresorcin werden mit 80 g Essigsäureanhydrid 3—4 Stunden in einem Kolben aus Jenaer Glas zum Sieden erhitzt, anschließend wird das Essigsäureanhydrid i. V. abdestilliert und der ölige Rückstand (10,9 = 99% d. Th.) mehrmals i. V. destilliert. Sdp. 117°/6, 102—103°/2, 86—88°/1, 80—81°/0,5. XXVII bildet ein farbloses Öl, das keine Enolreaktion mit Eisenchlorid gibt.

$C_8H_{10}O_3$ (154,1)	Ber.	C 62,31	H 6,54
	Gef.	» 62,20	» 6,66

C-Acetyl-dihydroresorcin (XXVIII)

Man erhitzt eine Lösung von 3 g Dihydroresorcin und 1 g wasserfreiem Natriumacetat in 20 g Essigsäureanhydrid 3 Stunden zum gelinden Sieden, zersetzt mit Eiswasser und äthert aus. Die ätherische Lösung wird mehrmals mit 2 n-Sodalösung ausgeschüttelt, die sodaalkalische Lösung kongosauer gemacht und nach Zusatz von Kochsalz erschöpfend mit Äther extrahiert. Schüttelt man nun den Ätherauszug mit kalt gesättigter Kupferacetatlösung, so färbt sich die ätherische Lösung grün, und nach kurzer Zeit beginnt das Kupfersalz sich in blauen Kristallen abzuscheiden (2,4 g). Man suspendiert das Kupfersalz in Äther, zersetzt mit 2 n-Schwefelsäure, extrahiert nach Zusatz von Kochsalz mehrfach mit Äther und trocknet die ätherischen Auszüge mit Calciumchlorid. Nach dem Verjagen des Äthers bleibt ein orangegefärbtes Öl zurück (1,8 g = 44% d. Th.), das mehrmals i. V. destilliert wird. Man erhält so ein farbloses Öl vom Sdp. 121°/14—15, das beim Abkühlen zu einer Kristallmasse vom Schmp. 30° erstarrt.

$C_8H_{10}O_3$ (154,1)	Ber.	C 62,31	H 6,54
	Gef.	» 62,39	» 6,61

Die alkoholische Lösung von XXVIII gibt mit Eisenchlorid eine tief orangerote Färbung. Schmp. des Kupfersalzes aus reinem XXVIII 275°.

Versuche zur Umlagerung von XXVII in XXVIII

1. 1,5 g XXVII + 0,5 g wasserfreies Natriumacetat 4 Stunden in 15 g siedendem Xylol, kein XXVIII.
2. 3 g XXVII + 1 g Kaliumcarbonat 3 Stunden in 30 g siedendem Essigester, kein XXVIII.
3. 3 g XXVII + 0,3 g Dihydroresorcin + 4 g Kaliumcarbonat 6 Stunden in 20 g siedendem Essigester, 0,1 g Cu-salz von XXVIII.
4. 3 g XXVII + 0,3 g Dihydroresorcin + 5,5 g Kaliumcarbonat 14 Stunden in 30 g siedendem Essigester, 0,25 g Cu-salz von XXVIII.

O-Acetylderivat von XVII (XXIX)

3 g XVII werden mit 40 g Essigsäureanhydrid 4 Stunden zum Sieden erhitzt, dann wird das Essigsäureanhydrid i. V. abdestilliert, neues Anhydrid zugegeben und abermals 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das nach dem Abdestillieren des Anhydrids i. V. zurückbleibende Öl erhitzt man mit 15 ccm abs. Alkohol kurz zum Sieden,

dampft i. V. ein und destilliert den braunen dickflüssigen Rückstand (3,6 g = 99% d. Th.) i. V. Man erhält so 3 g (83% d. Th.) farbloses, dickflüssiges Öl vom Sdp. 136—140°/0,05 bzw. 101—103°/0,01—0,02.

$C_{12}H_{16}O_5$ (240,1)	Ber.	C 59,97	H 6,71
	Gef.	» 59,64	» 6,78

Eine alkoholische Lösung von XXIX gibt mit Eisenchlorid keine Enolreaktion.

C-Acetylderivat von XVII (XXX)

Man erhitzt eine Lösung von 2 g XVII und 0,8 g wasserfreiem Natriumacetat in 40 g Essigsäureanhydrid 3 Stunden zum Sieden, arbeitet das Reaktionsgemisch analog XXVIII auf und erhält so 1,1 g Kupfersalz bzw. 0,9 g (38% d. Th.) gelb gefärbtes Öl, das mehrmals i. V. destilliert wird. Farbloses Öl vom Sdp. 156°/2—3.

$C_{12}H_{16}O_5$ (240,1)	Ber.	C 59,97	H 6,71
	Gef.	» 59,79	» 6,81

Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid eine tief orangerote Färbung.

C-Acetylderivat von XVI (XXXI)

2 g XVI (wasserfrei) und 0,8 g wasserfreies Natriumacetat werden mit 40 g Essigsäureanhydrid 3 Stunden zum gelinden Sieden erhitzt, dann wird die Hauptmenge des Anhydrids i. V. abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser zersetzt. Man nimmt das abgeschiedene Öl mit Äther auf, extrahiert die ätherische Lösung mit 2n-Sodalösung, säuert die sodaalkalische mit Salzsäure an und extrahiert erschöpfend mit Äther. Der ätherische Auszug wird mit Chlorcalcium getrocknet und der Äther verdampft, wobei ein Kristallbrei zurückbleibt, der i. V. von noch etwas beigemengter Essigsäure befreit wird. Man preßt die Kristallmasse auf Ton ab, wäscht mit wenig Äther und erhält so 1,1 g (44% d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 129—130°. Durch Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von Aktivkohle lassen sich farblose, spießförmige Kristalle vom Schmp. 130—131° erhalten, deren alkoholische Lösung mit Eisenchlorid eine tief orangerote Färbung gibt.

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,1)	Ber.	C 56,58	H 5,70
	Gef.	» 56,82	» 5,77

Bicyclo-[2,2,2]-octantrion-(2,6,7) (VIII)

Man erhitzt eine Lösung von 3 g wasserfreier XVI in 50 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden zum gelinden Sieden, destilliert das Anhydrid i. V. ab, filtriert die sich aus dem öligen Rückstand abscheidenden feinen Nädelchen ab, wäscht sie mit Essigester, erhitzt das Öl wieder in 50 ccm Essigsäureanhydrid 4 Stunden zum Sieden usw., bis keine feste Substanz mehr gebildet wird. Ausbeute: 0,15, 0,15, 0,1, 0,1 und 0,08 g; zus. 0,58 g VIII = 22% d. Th. Die Substanz bildet nach mehrfachem Umkristallisieren aus trockenem Dioxan farblose Nadeln vom Schmp. 244—245°, die sich im Hochvakuum sublimieren lassen.

$C_8H_8O_3$ (152,1)	Ber.	C 63,15	H 5,30	Mol.-Gew.*)	152
	Gef.	» 63,09	» 5,22	»	106

Läßt man die Substanz mit etwas Wasser einige Tage stehen, dann schmilzt sie bei 84—85°, der Mischschmp. mit XVI · H_2O ergibt keine Depression.

*) ebull. in Eisessig.

Das restliche Öl wird mit methylalkoholischer Kalilauge in der Kälte behandelt. Man säuert dann mit konz. Salzsäure an, filtriert vom abgeschiedenen Kaliumchlorid ab und destilliert das Lösungsmittel i. V. ab. Es bleibt ein dunkelbraunes Öl zurück, das nach Zugabe einiger Kristalle von XVI nicht kristallisiert.

Bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf XVI bei 180—200° im Einschmelzrohr entsteht nur eine geringe Menge VIII, es bildet sich vielmehr ein zähes, dunkelbraunes Öl.

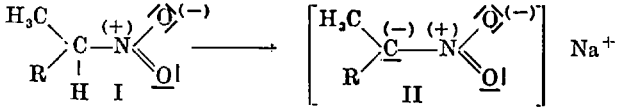
Löst man XVI in Essigsäureanhydrid und setzt unter Kühlung Pyridin zu, so färbt sich die Lösung nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur schön gelb. Durch Eindampfen i. V. erhält man ein dunkelgelbes Öl, das nicht kristallisiert und beim Versuch, es im Hochvakuum zu destillieren, sich zersetzt, wobei etwas VIII sublimiert. Löst man das gelbe Öl in Chloroform und schüttelt mit eiskalter Salzsäure, so entfärbt sich die Chloroformlösung allmählich, wird aber dann beim Trocknen mit Natriumsulfat wieder gelb. Erhitzt man das Reaktionsgemisch einige Stunden zum Sieden, so färbt es sich rotbraun und liefert beim Aufarbeiten das C-Acetylderivat XXXI.

Sind Salze von asymmetrischen Nitroverbindungen in optisch aktiver Form existenzfähig?

Von *Walter Theilacker* und *Gertrud Wendtland*[1])

(Mit 6 Figuren im Text)

Bei der Überführung des *optisch aktiven 2-Nitrobutans* (I, R = C_2H_5) in das Natriumsalz fanden R. Kuhn und H. Albrecht[2]) überraschenderweise, daß die optische Aktivität teilweise erhalten bleibt. Lösungen des optisch aktiven Natriumsalzes sind, wenn sie einmal dargestellt sind, optisch auffallend stabil; Zusätze von überschüssigem Natriumhydroxyd oder Natriummethylat beeinflussen die Drehung nicht. Die gleichen Beobachtungen machten R. L. Shriner und J. H. Young[3]) am *optisch aktiven 2-Nitrooctan* (I, R = C_8H_{13}). Kuhn und Albrecht schlossen daraus, daß die Anionen solcher Nitroverbindungen *Carbeniatstruktur* (II) besitzen müßten. Durch die Dissoziation des Protons bleibt an dem mit der Nitro-Gruppe verbundenen Kohlenstoffatom ein einsames



Elektronenpaar zurück, dieses fungiert am Kohlenstoffatom als vierter Substituent und hält die tetraedrische Anordnung und damit

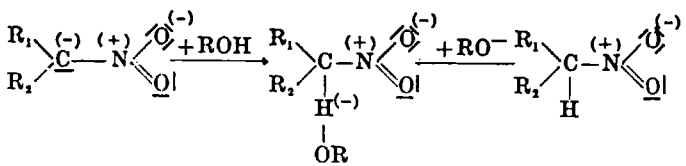
[1]) Inauguraldissertation Tübingen 1946. Vorgetragen auf der Tagung der Chemischen Gesellschaft zu Heidelberg vom 15. bis 18. 4. 1947, s. Angew. Chem. (A) 59, 175 (1947).

[2]) B. 60, 1297 (1927).

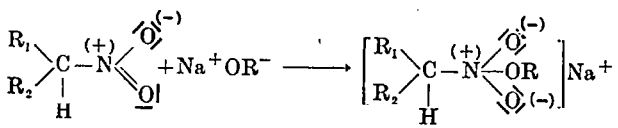
[3]) Am. Soc. 52, 3332 (1930).

auch die optische Aktivität aufrecht. Abgesehen davon, daß das Anion eines Nitroparaffins mesomer ist im Sinne der beiden Grenzformeln

und bei derartigen mesomeren Ionen die tetraedrische Lagerung der Substituenten an dem an der Mesomerie beteiligten Kohlenstoffatom nicht mehr gültig ist[4]), da das in II am Kohlenstoffatom befindliche einsame Elektronenpaar nicht mehr diesem Atom allein zugeordnet ist, wäre auch bei Vorliegen der Carbeniat-Struktur II eine derartige Anordnung optisch sehr instabil. Shriner und Young nehmen deshalb eine Stabilisierung des Carbeniations durch Solvatation, d. h. durch Anlagerung eines Moleküls Alkohol mit Hilfe einer Wasserstoffbindung an das Carbeniat-Kohlenstoffatom an:



Doch könnte dieses Alkoholmolekül nur locker gebunden sein, so daß auch in diesem Falle leicht Racemisierung erfolgen müßte. F. Arndt und B. Eistert[5]) andererseits vermuten, daß sich das Natriumalkoholat an die Nitro-Gruppe unter Aufrichtung der N=O-Doppelbindung anlagert, ohne daß das Asymmetriezentrum überhaupt berührt wird:

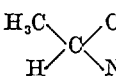


Eine derartige Anlagerung von Natriumalkoholat ist jedoch, worauf schon K. A. Jensen[6]) mit Recht hingewiesen hat, nicht sehr wahrscheinlich, da dann auch tertiäre Nitroparaffine, z. B. tert. Nitrobutan, zur „Salzbildung" befähigt sein sollten, was durchaus nicht der Fall ist. Zwar kann das Nitromethannatrium mit 1 Mol. Alkohol kristallisieren und damit als Natriumalkoholat-Additionsverbindung formuliert werden, doch wird dies bei Natriumsalzen höherer Nitrokohlenwasserstoffe nicht mehr beobachtet[7]).

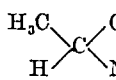
[4]) F. Arndt und B. Eistert, B. 72, 202 (1939).
[5]) B. 72, 202 (1939); vgl. auch F. Arndt und J. D. Rose, Chem. Soc. 1935, 5.
[6]) B. 72, 211 (1939).
[7]) V. Meyer, A. 171, 34 (1874).

Die *Existenz optisch aktiver Alkalisalze des 2-Nitrobutans und des 2-Nitrooctans* ist damit *nach wie vor theoretisch ungeklärt*, und es war deshalb nicht ohne Interesse, dieses Problem erneut eingehend zu bearbeiten.

Es wäre nun an und für sich das Nächstliegende gewesen, die Versuche von Kuhn und Albrecht, bzw. von Shriner und Young nachzuarbeiten, doch hätte dies einen unverhältnismäßig großen experimentellen Aufwand erfordert. Aus diesem Grunde suchten wir nach anderen einfach gebauten Nitroverbindungen von analoger Zusammensetzung, die im Molekül eine Gruppe enthielten, mit deren Hilfe die Zerlegung in optische Antipoden direkt möglich war. Wir wählten dazu zunächst das *2-Nitropropanol-(1)* (III), das durch die neuerdings auch technisch angewandte Kondensation primärer und sekundärer Nitroverbindungen mit Aldehyden[8]) leicht zugänglich ist[9]). Dieser Nitroalkohol sollte sich über den



III



IV

sauren Ester der Phthalsäure mit Hilfe von Alkaloiden in die optisch aktiven Formen zerlegen lassen.

Bei der Umsetzung von III mit *Phthalsäureanhydrid* entstand jedoch ein öliges Reaktionsprodukt, vermutlich ein Gemisch aus Monoester und wenig Diester, aus dem sich der saure Ester nicht abtrennen ließ, da er sich bei der dazu üblichen Behandlung mit Sodalösung bereits zersetzte. Veresterung mit *Phthalsäure* in Gegenwart von etwas konz. Schwefelsäure führte in beträchtlicher Menge zum *Phthalsäure-di-(2-nitropropyl)-ester*, der sich in besserer Ausbeute aus *Phthalylchlorid* und dem Nitroalkohol erhalten läßt. Der Monoester konnte jedoch so nicht gewonnen werden. Die Veresterung von III mit *d-Weinsäure* bzw. *l-Äpfelsäure* in siedender Benzollösung unter Zusatz von etwas konz. Schwefelsäure[10]) ergab ölige Reaktionsprodukte, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Ersetzt man jedoch das Phthalsäureanhydrid durch das *3-Nitro-phthalsäureanhydrid*, so war in diesem Falle die ausschließliche Bildung eines sauren Esters, des 2-Esters, zu erwarten. In der Tat erhält man so den *3-Nitro-phthalsäure-mono-(2-nitropropyl)-ester*, der durchaus beständig ist

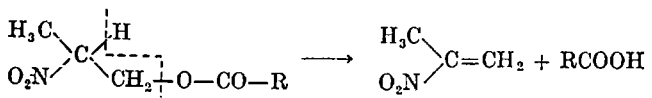
[8]) Siehe z. B. B. M. Vanderbilt und H. B. Haß, Ind. Engng. Chem., ind. Edit. 32, 34 (1940).

[9]) Das 2-*Nitropropanol*-(1) wurde zunächst aus Nitroäthan und Formaldehyd dargestellt, später wurde mit einem von der I. G. Farbenindustrie-A. G., Werk Ludwigshafen, überlassenen Präparat gearbeitet. Den Herren Direktor Dr. Reppe und Dr. Hopff sei an dieser Stelle für die Überlassung des Präparats verbindlichst gedankt.

[10]) Nach der Methode von J. B. Tindall, Ind. Engng. Chem., ind. Edit. 33, 65 (1941), die sich als die beste erwies.

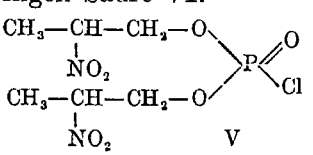
und sich z. B. aus Wasser umkristallisieren läßt, aber äußerst empfindlich gegen Alkalien, ja selbst gegenüber sehr schwach basischen Substanzen ist. Setzt man ihn nämlich mit Alkaloiden um, so entstehen nicht seine Alkaloidsalze, sondern unter Spaltung des Esters die entsprechenden Alkaloidsalze der 3-Nitro-phthalsäure.

Bei allen Umsetzungen des 2-Nitropropanols-(1) zeigte es sich, daß die Ester dieses Nitroalkohols recht empfindlich sind und sich bei höheren Temperaturen, vor allem aber bei der Einwirkung von basischen Substanzen zersetzen unter Bildung des *2-Nitropropylens*[11]), das an seinem sehr stechenden, für Nitroolefine charak-

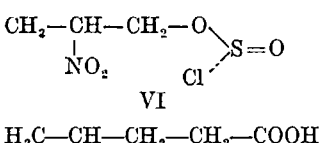


teristischen Geruch leicht zu erkennen ist. Offenbar wird die Olefinbildung dadurch begünstigt, daß das mit dem Säurerest austretende Wasserstoffatom durch die Nitrogruppe sehr gelockert ist. Auch die Nitrogruppe selbst wird durch alkalische Reagenzien teilweise verändert, da beim Ansäuern stets die für Nitrosoverbindungen charakteristische Grünfärbung auftritt.

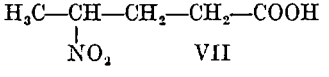
Im Gegensatz dazu ist III sauren Agenzien gegenüber wesentlich beständiger[12]). So läßt sich mit *Phosphorpentachlorid* leicht das *2-Nitro-1-chlor-propan* (IV) darstellen, ohne daß Nitropropylen entsteht. Freilich erfolgt auch hier eine teilweise Veränderung der Nitrogruppe, da die Reaktionslösung sich stark grün färbt. Bei der Darstellung aus III ohne Lösungsmittel[13]) erhält man nur eine Ausbeute von rund 50%, die auch nicht besser wird, wenn man, um die heftige Reaktion zu mildern, in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff arbeitet. Als Rückstand bleibt stets eine erhebliche Menge einer halogen- und phosphorhaltigen Substanz, die auf Grund einer Phosphorbestimmung wahrscheinlich die Zusammensetzung V besitzt. Ersetzt man das Phosphorpentachlorid durch *Thionylchlorid*, so entsteht überhaupt kein IV, sondern, wie eine Halogenbestimmung zeigt, in guter Ausbeute ein Esterchlorid der schwefligen Säure VI.



V



VI



VII

[11]) Siehe dazu auch DRP. 728325, C. 1943. I. 1416 und J. B. Tindall, Ind. Engng. Chem., ind. Edit. 33, 65 (1941).

[12]) S. dazu auch F. P. 876422, C. 1943. I. 2362.

[13]) L. Henry, Bull. Acad. roy. Belgique (3) 32, 31 (1896).

IV sollte nun dazu dienen, eine andere sekundäre Nitroverbindung, von der größere Stabilität erwartet werden konnte, die *γ-Nitrovaleriansäure* (VII) über die Kondensation mit Na-malonester zu synthetisieren. Doch auch hier wirkte sich die Alkaliempfindlichkeit von IV schädlich aus, denn bei der Kondensation mit Natriummalonester[14]) bildete sich in großer Menge 2-Nitropropylen. Zwar ließ sich durch Verseifung des erhaltenen Rohprodukts ein Öl mit sauren Eigenschaften gewinnen, doch war die Ausbeute so gering, daß eine präparative Darstellung von VII auf diesem Wege nicht gangbar war.

Zu diesem Zeitpunkt wurden wir auf ein Patent aufmerksam[15]), nach dem sich *Ester der γ-Nitrovaleriansäure* durch Anlagerung von Nitroäthan an Acrylsäureester in Gegenwart von Alkali glatt darstellen lassen. Der auf diese Weise hergestellte Methylester von VII diente nun als Ausgangsmaterial für die weiteren Untersuchungen[16]).

Die Verseifung dieses Esters ist wegen der leichten Veränderlichkeit der Nitrogruppe nicht einfach. Alkalische Verseifung muß ganz unterbleiben, am besten erwies sich die Behandlung mit konz. Salzsäure bei 55—60°. Man erhält so in sehr guter Ausbeute die Säure VII, die sich durch Vakuumdestillation reinigen läßt und dann bei 34—34,5° schmilzt. Um sicher zu sein, daß wirklich die *γ-Nitrovaleriansäure* vorliegt, wurde die Substanz mit Wasserstoff und Platin aus Platinoxyd nach Adams katalytisch reduziert; dabei entstand in nahezu quantitativer Ausbeute die schon bekannte *γ-Aminovaleriansäure*[17]).

Außer durch Analyse und Titration mit n/10-Natronlauge läßt sich VII nicht charakterisieren, da sie kein schwer lösliches kristallisiertes Metallsalz und keinen kristallisierten p-Nitrobenzylester liefert. Auch die bekannten Methoden zur quantitativen Bestimmung der Nitrogruppe durch Reduktionsmittel, die bei aromatischen Nitroverbindungen und bei Nitromethan gute Resultate liefern, aber schon beim Nitroäthan zum großen Teil versagen, sind bei VII und ihrem Methylester alle unbrauchbar.

Eine eigenartige Veränderung erleidet VII unter dem *Einfluß des Lichtes*. Nach längerem Stehen war die flüssige Säure nur noch teilweise sodalöslich, durch fraktionierte Destillation konnte eine niedriger siedende Fraktion abgetrennt werden, die nach Siedepunkt und Analyse der *Äthylester* von VII war. Eine Äthoxylbestimmung nach Zeisel bestätigte diesen Befund, es ist also überraschenderweise aus VII unter dem Einfluß von Licht ihr Äthylester entstanden. Da bei der Darstellung von VII Äthylalkohol nicht zur Anwendung kam, muß die für die Bildung des Äthylesters erforderliche Äthylgruppe aus einer Zersetzung von VII stammen. Wie diese Lichtreaktion im einzelnen verläuft, kann nur durch eine eingehende Untersuchung aller Reaktionsprodukte geklärt werden, die nicht im Rahmen dieser Arbeit lag.

[14]) Mit Magnesiummalonester trat keine Reaktion ein.

[15]) DRP. 728531, C. 1943. I. 1327.

[16]) Herrn Dr. Hopff von der Badischen Anilin- und Sodafabrik Ludwigshafen danken wir für die liebenswürdige Überlassung dieser Verbindung.

[17]) E. Fischer, A. 383, 364 (1911).

Die *Spaltung der Racemform* von VII wurde mit verschiedenen Alkaloiden versucht. Während *Cinchonin* und *Strychnin* keine Salze lieferten, waren die Ergebnisse mit *Brucin* und *Morphin* zu schlecht. Dagegen bildet *Chinin* mit VII ein wohldefiniertes Salz. Löst man äquimolekulare Mengen von VII und Chinin in Aceton und engt soweit ein, daß rund 50% des Salzes auskristallisieren, so erhält man ein Chininsalz, das durch Umkristallisieren aus Aceton leicht gereinigt werden kann bis zu einem konstanten Drehwert von $[\alpha]_D = -106{,}7^0$[18]) in Aceton, der sich wesentlich von dem eines äquimolekularen Gemisches von VII und Chinin in Aceton ($[\alpha]_D = -94{,}7^0$) unterscheidet. Da aber noch nicht ohne weiteres feststand, ob das Chininsalz einer optisch aktiven Form vorlag, wurde geprüft, ob durch Zusatz katalytisch wirkender Substanzen *Mutarotation* als Zeichen der Racemisierung der Säurekomponente auftrat. *Salzsäure* hatte in Aceton- oder Methanollösung keinen Einfluß, dagegen bewirkte schon der Zusatz eines Tropfens einer *Natriummethylat*-Lösung zu einer Methanollösung des Chininsalzes ein Absinken der Drehung von einem Anfangswert von $[\alpha]_D = -146{,}1^0$ auf $[\alpha]_D = -136{,}9^0$ innerhalb von 30 Tagen. Die optische Aktivität einer äquimolekularen Vergleichslösung blieb dagegen völlig konstant bei einem Wert von $[\alpha]_D = -130{,}3^0$. Bei Zugabe eines großen Überschusses von Natriummethylat ($\sim$ 6 Mol.) erreichte die Mutarotation sofort ihren Endwert, der mit der Drehung einer äquimolekularen Vergleichslösung übereinstimmte. Damit war der Nachweis erbracht, daß eine optische Spaltung eingetreten war und das Chininsalz von (—)-VII vorlag.

Zur Darstellung der (—)-γ-*Nitrovaleriansäure* wurde die Methanollösung des Chininsalzes bei 0° mit verd. Schwefelsäure zersetzt und die Säure in Äther aufgenommen. Sie ist bei Ausschluß von Alkali und Licht sehr gut haltbar und läßt sich ohne Racemisierung durch Vakuumdestillation reinigen. Eine so erhaltene Säure besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D = -16{,}5^0$ in Methanol. Die methylalkoholische wie auch eine wässerige Lösung der optisch aktiven Säure zeigt auch nach längerer Zeit keine Abnahme der Drehung.

Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge von der Herstellung des Chininsalzes ergab sich, daß in ihr nicht das Salz der (+)-Säure, sondern das der racemischen Säure vermischt mit geringen Mengen von Zersetzungsprodukten vorlag. Demnach ist das Chininsalz der (—)-Säure durch eine *asymmetrische Umlagerung 2. Art* entstanden.

Wie nach den Mutarotations-Erscheinungen am Chininsalz von (—)-VII zu erwarten war, läßt sich (—)-VII durch basische Reagen-

[18]) Soweit bei den Bestimmungen der optischen Drehung keine Temperatur angegeben ist, sind die Messungen bei 15—18° erfolgt.

zien racemisieren. Bei einer etwa $n/_{10}$-Lösung in *Pyridin* zeigte sich, daß die *Racemisierung* als monomolekulare Reaktion mit einer Geschwindigkeitskonstante von $k = 9{,}1 \cdot 10^{-4}$/min bei $17^0 \pm 1^0$ vor sich geht (Fig. 1). Eine genaue Messung wurde an einer etwa

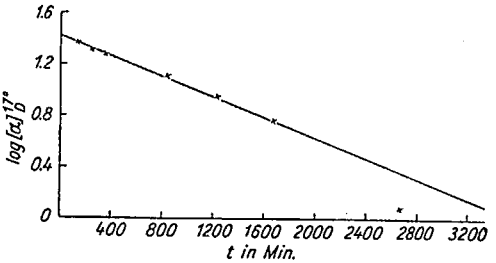


Fig. 1
Racemisierung der (—)-γ-Nitrovaleriansäure in Pyridin
Temp. $17^0 \pm 1^0$
0,06865 Mol/l

$n/_{10}$-Lösung von (—)-VII in *Methanol*, der 1 Mol. Natriummethylat zugesetzt war und die demnach das *Na-Salz von (—)-VII* enthielt, bei $25{,}0^0 \pm 0{,}1^0$ durchgeführt. Die Racemisierungsgeschwindigkeit erwies sich hierbei als völlig unabhängig von der Konzentration, denn eine fünfmal konzentriertere Lösung ergab die gleiche Konstante $k_{rac} = 5{,}40 \cdot 10^{-3}/min$ (Fig. 2). Setzt man einer Methanollösung von (—)-VII eine größere Menge, z. B. 3 Mol. Natrium-

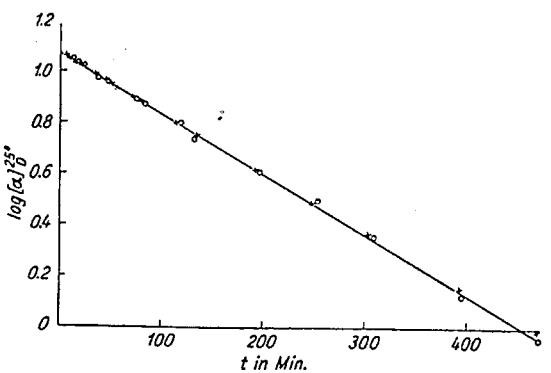


Fig. 2
Racemisierung der (—)-γ-Nitrovaleriansäure in Methanol mit 1 Mol. $NaOCH_3$
Temp. $25{,}0^0 \pm 0{,}1^0$
○ 0,07488 Mol/l
× 0,37442 Mol/l

methylat bei Zimmertemperatur zu, so geht die Racemisierung so schnell vonstatten, daß bis zum Beginn der Messung keine Drehung mehr vorhanden ist. Isoliert man aus dieser Lösung die Säure, so läßt sich durch Vakuumdestillation nachweisen, daß mindestens die Hauptmenge der Säure unverändert als rac.-VII vorliegt.

Für die *Frage, ob die aci-Form bzw. ihre Salze in optisch aktiver Form existenzfähig sein können,* ist wesentlich, wie schnell die „Enolisierung" einer optisch aktiven Nitroverbindung gegenüber ihrer Racemisierung unter denselben Bedingungen verläuft. Nur wenn die Racemisierung wesentlich langsamer vor sich geht als die „Enolisierung", ist das Auftreten einer optisch aktiven *aci*-Form zu erwarten. Um diese Frage zu entscheiden, war es notwendig, die „Enolisierung" des (—)-VII-Na-Salzes unter denselben Bedingungen

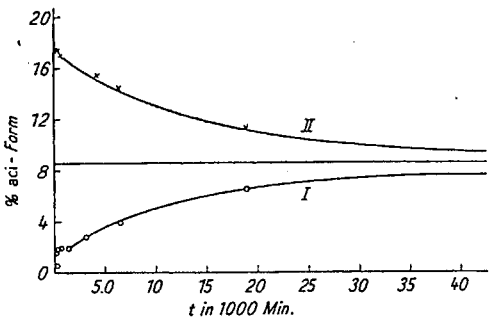


Fig. 3

Umwandlung des γ-nitrovaleriansauren Natriums in Methanol
Temp. 25,0° ± 0,1°
× ausgehend von der *aci*-Form, 0,02050 Mol/l
○ ausgehend von der *nitro*-Form, 0,04270 Mol/l

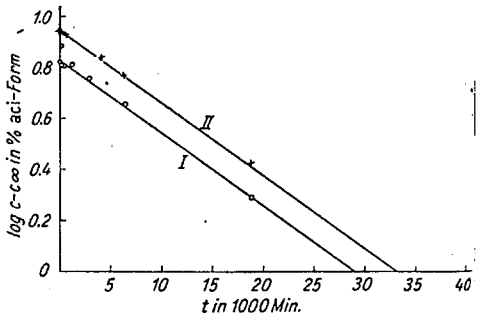


Fig. 4

Umwandlung des γ-nitrovaleriansauren Natriums in Methanol
Temp. 25,0° ± 0,1°
× ausgehend von der *aci*-Form, 0,02050 Mol/l
○ ausgehend von der *nitro*-Form, 0,04270 Mol/l

wie die Racemisierung zu messen. Dies kann auf zwei Wegen geschehen: 1. Die Umlagerung der *aci*-Form in die *nitro*-Form kann verfolgt werden, indem zunächst durch Zusatz von überschüssigem Natriummethylat die vollständige Umwandlung in die *aci*-Form herbeigeführt und dann soviel alkoholische Schwefelsäure zugesetzt wird, daß auf 1 Mol. VII 1 Mol. Natriummethylat übrigbleibt. Nach bestimmten Zeitabständen wird dann der Gehalt an *aci*-Form bestimmt. 2. Die Umwandlung der *nitro*-Form in die *aci*-Form läßt sich verfolgen, wenn man auf 1 Mol. VII 1 Mol. Natriummethylat zugibt und wieder zu verschiedenen Zeiten den Gehalt an *aci*-Form mißt. Hierzu wurde in Anlehnung an eine Vorschrift

von R. Junell[19]) die *aci*-Form mit einem Überschuß von saurer Bromlösung umgesetzt, der Überschuß mit Arsenik weggenommen und dessen Überschuß wieder durch Bromat bestimmt.

Die *Umlagerung* wurde auf beide Arten bei $+25{,}0^0$ untersucht, die Ergebnisse der Versuche I und II sind in den Figuren 3 und 4 graphisch dargestellt. Man erkennt sofort, daß beide Reaktionen offensichtlich einem Gleichgewicht zustreben, das bei ungefähr 8,5% an *aci*-Form liegt. Daß der letzte Wert des Versuchs I abweicht, liegt wohl an der extrem langen Versuchsdauer (20 Tage!) und der dadurch bewirkten Zersetzung. Es war deshalb auch nicht möglich, die Lage des Gleichgewichts experimentell zu ermitteln.

Für eine derartige unvollständig verlaufende monomolekulare Reaktion

$$\textit{aci}\text{-Form} \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \textit{nitro}\text{-Form}$$

ist bei Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes

$$c - c_\infty = (c_0 - c_\infty)\, e^{-(k_1+k_2)t}$$

wobei c_0 die Anfangskonzentration, c die Konzentration bei der Zeit t, c_∞ die Gleichgewichtskonzentration, k_1 und k_2 die Geschwindigkeitskonstanten für die Hin- und Rückreaktion sind. Daraus erhält man

$$k_1 + k_2 = \frac{\log (c_1 - c_\infty) - \log (c_2 - c_\infty)}{0{,}4343\,(t_2 - t_1)}$$

Unter der Voraussetzung, daß das Gleichgewicht bei 8,5% *aci*-Form und 91,5% *nitro*-Form liegt, ergibt die graphische Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten (nach Fig. 4) aus Versuch I $k_1+k_2 = 65{,}9 \cdot 10^{-6}$/min, aus Versuch II $k_1+k_2 = 66{,}1 \cdot 10^{-6}$/min, im Mittel $k_1+k_2 = 66{,}0 \cdot 10^{-6}$/min[20]). Da im Gleichgewicht bei Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes $\frac{c_\infty^{\text{nitro}}}{c_\infty^{\text{aci}}} = K = \frac{k_1}{k_2}$ ist, lassen sich mit Hilfe dieser Beziehung k_1 und k_2 berechnen und damit die Geschwindigkeitskonstante der „Enolisierung" k_2 ermitteln. Es ist

$$k_1 = 60{,}4 \cdot 10^{-6}/\text{min} \quad \text{und}$$
$$k_2 = 5{,}6 \cdot 10^{-6}/\text{min}.$$

Vergleicht man den so erhaltenen Wert für die „Enolisierung" mit dem für die Geschwindigkeit der Racemisierung gefundenen ($k_{rac} = 5{,}40 \cdot 10^{-3}$/min), so sieht man, daß erstere Reaktion rund 1000 mal langsamer verläuft als die Racemisierung, also wohl kaum mit der „Enolisierung" der Nitroverbindung identisch ist.

Es muß sich demnach bei der gemessenen Reaktion um einen anderen Vorgang handeln. Versucht man, hierfür eine Deutung zu finden, so muß man berücksichtigen, daß es sich um einen Vor-

[19]) Ark. Kem. Mineral. Geol., Ser. B. **11**, No. 34 (1933).

[20]) Streng genommen sind die Versuche I und II nicht vergleichbar, da bei Versuch II Natriumsulfat zugegen ist. Da dieses jedoch in abs. Methanol praktisch unlöslich sein dürfte, kann seine Wirkung vernachlässigt werden.

gang handelt, bei dem in einer Gleichgewichtsreaktion eine Substanz entsteht, die Brom verbraucht, da nur so die bromometrische Messung verständlich wird.

Man könnte annehmen, daß das γ-nitrovaleriansaure Natrium in Umkehrung der Bildung des Esters dieser Säure teilweise in Nitroäthan und acrylsaures Natrium gespalten wird:

$$H_3C{-}\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}CH_2{-}COONa \rightleftharpoons CH_3{-}\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH_2}} + H_2C{=}CH{-}COONa$$

Entgegenzuhalten ist dieser Annahme jedoch, daß z. B. tertiäre Nitroalkohole wohl unter dem Einfluß von Alkali leicht in Nitroverbindung und Aldehyd zerfallen; sekundäre und primäre Nitroalkohole aber, die zur Salzbildung befähigt sind, gegen Alkali durchaus beständig sind[21]).

Zur Prüfung dieser Möglichkeit wurde VII in Methanol mit 1 Mol. Natriummethylat versetzt und die Lösung 42 Tage sich selbst überlassen. Nach Zusatz von 1 Mol. Salzsäure ergab die Titration einen Verbrauch an n/10-Natronlauge, der noch 83% VII entsprach. Zum Nachweis, daß es sich um VII handelte, wurde die Säure aus dieser Lösung isoliert und der Vakuumdestillation unterworfen. Die Hauptmenge war tatsächlich VII. Der angenehm esterartig riechende Vorlauf vom Sdp. 25—35°/0,9 mm war nicht zu identifizieren, er besteht nicht aus Nitroäthan, da dieses bei 0,9 mm wesentlich tiefer sieden müßte, ebensowenig lag Acrylsäure vor, die an ihrem typisch scharfen Geruch erkenntlich gewesen wäre. Damit dürfte eine Spaltung in Nitroäthan und Acrylsäure unter den obigen Bedingungen nicht wahrscheinlich sein. Dem Siedepunkt nach ist der Vorlauf auch nicht VII-Methylester. Es wird noch weiterer, eingehenderer Untersuchungen bedürfen, um eine Klärung herbeizuführen.

Da die gegenseitige Umlagerung der *nitro-* bzw. *aci*-Form bei Nitroverbindungen nach bisher vorliegenden Literaturangaben rasch verläuft[22]) und im Falle des Natriumsalzes von VII durch die COONa-Gruppe analog dem Natriumacetat[23]) beschleunigt wird, ist zu erwarten, daß die Umwandlung so rasch verläuft, daß sie unter unseren Bedingungen gar nicht erfaßt wurde. Kinetische Messungen sind bis jetzt nur für primäre Nitroverbindungen durchgeführt. Vergleicht man die Umlagerung des *aci-Nitromethans* in Nitromethan, die bei 0° und −23,8° in wässerigem Methanol gemessen wurde[24]), so erhält man in diesem Falle durch Extrapolation auf + 25,0° eine Geschwindigkeitskonstante von k =

[21]) B. M. Vanderbilt und H. B. Hass, Ind. Engng. Chem., ind. Edit. 32, 38 (1940).

[22]) z. B. A. Hantzsch und O. W. Schultze, B. 29, 2257 (1896).

[23]) K. H. Meyer und P. Wertheimer, B. 47, 2375 (1914).

[24]) G. E. K. Branch und J. Jaxon-Deelman, Am. Soc. 49, 1765 (1927).

$17 \cdot 10^{-1}$/min. Die Reaktion *aci*-Form ⇄ *nitro*-Form ist demnach bei dem Natriumsalz von VII von ganz anderer Größenordnung als die oben gemessene Reaktion.

Einen Anhaltspunkt für die gesuchte Reaktion der „Enolisierung" findet man in Fig. 3, in der erkenntlich ist, daß ausgehend von der *nitro*-Form bei einem Gehalt von 2% *aci*-Form ein Haltepunkt vorhanden ist und die Hauptreaktion anscheinend erst nach einer gewissen Induktionsperiode einsetzt[25]). Offenbar entspricht diese Konzentration von 2% *aci*-Form der Gleichgewichtskonzentration der schnellen Reaktion. Zur Bestimmung der Geschwindigkeit dieser schnellen Reaktion wurden analog I und II zwei weitere Versuchsreihen (III u. IV) durchgeführt.

Unter Zugrundelegung des Gleichgewichts mit 2% *aci*-Form erhält man aus III durch graphische Auswertung (Fig. 5):

$$k_1 + k_2 = 3{,}7 \cdot 10^{-2}/\text{min} \qquad \text{und weiter mit } \frac{k_1}{k_2} = \frac{98}{2}$$
$$k_2 = 0{,}7 \cdot 10^{-3}/\text{min}.$$

Für IV findet man analog (Fig. 6):

$$k_1 + k_2 = 86{,}7 \cdot 10^{-2}/\text{min} \qquad \text{und}$$
$$k_2 = 17{,}3 \cdot 10^{-3}/\text{min}.$$

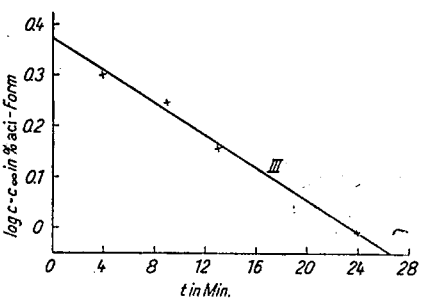


Fig. 5

Umwandlung der *nitro*-Form des γ-nitrovaleriansauren Natriums in Methanol
Temp. 25,0°±0,1°
0,05398 Mol/l

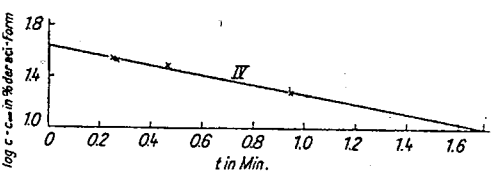


Fig. 6

Umwandlung der *aci*-Form des γ-nitrovaleriansauren Natriums in Methanol
Temp. 25,0°±0,1°
0,05612 Mol/l

Um diese Konstanten auszuwerten, muß man berücksichtigen, daß die Meßgenauigkeit bei den Versuchen III und IV zu wünschen übrig läßt. Bei III (ausgehend von der *nitro*-Form) fallen bei den geringen Konzentrationen an *aci*-Form die Titrationsfehler schon erheblich ins Gewicht. Bei IV (ausgehend von der *aci*-Form) mußten wegen der kurzen Reaktionszeiten verschiedene Ansätze gemacht werden. Weiter liegt ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor darin, daß die Zeit, die für den Zusatz der alkoholischen Schwefelsäure benötigt wurde, nie genau dieselbe und von der gleichen Größenordnung wie die Reaktionszeit war.

[25]) Bis zu diesem Zeitpunkt ist die optisch aktive VII bereits vollständig racemisiert.

Berücksichtigt man diese Faktoren, so ist ohne weiteres klar, daß die so ermittelten Konstanten nur größenordnungsmäßig richtig sein können und ihnen deshalb lediglich orientierende Bedeutung zukommt. Immerhin liegen die beiden Konstanten k_1+k_2 aus III und IV der Größenordnung nach so, daß sie der Reaktion *nitro*-Form $\rightleftarrows$ *aci*-Form entsprechen dürften. Vergleicht man die daraus berechneten Werte k_2: $0{,}7 \cdot 10^{-3}$/min und $17{,}3 \cdot 10^{-3}$/min, die der Umwandlung *nitro*-Form $\longrightarrow$ *aci*-Form, also der „Enolisierung" der Nitroverbindung entsprechen, mit der Racemisierungskonstanten $k_{rac} = 5{,}40 \cdot 10^{-3}$/min, so zeigt sich auch hier eine wenn auch nur rohe größenordnungsmäßige Übereinstimmung zwischen den einzelnen Werten. Man kann daher mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit annehmen, daß beide Reaktionen, die „Enolisierung" und die Racemisierung von VII ungefähr gleich schnell verlaufen[26]). *Dies schließt aber aus, daß die aci-Form selbst wie auch ihre Salze in optisch aktiver Form existenzfähig sind.*

Wie läßt sich nun dieses Ergebnis mit den Befunden von Kuhn *und* Albrecht *sowie von* Shriner *und* Young *in Übereinstimmung bringen?*

Bei dem eingehenden Studium der Ergebnisse dieser Autoren fällt auf, daß die Lösungen der Alkalisalze des optisch aktiven 2-Nitrobutans bzw. 2-Nitrooctans, wenn sie einmal hergestellt sind, ihre Drehung längere Zeit unverändert beibehalten; auch Zusatz von Lauge oder Alkoholat bewirkt keine Änderung[27]). Man sollte nun auf Grund unserer Ergebnisse erwarten, daß Racemisierung eintritt, die durch überschüssiges Alkali noch beschleunigt würde. Dies ist aber keineswegs der Fall, so daß sich die Vermutung aufdrängt, daß die beobachteten Drehwerte nach der Salzbildung mit der Nitroverbindung gar nichts zu tun haben. Auf Grund der Darstellung der Nitroverbindungen und ihrer analytischen Zusammensetzung kommt als Beimischung nur das entsprechende Nitrit in Frage, und mit einer derartigen *Beimischung von optisch aktivem Nitrit* lassen sich in der Tat die beobachteten Erscheinungen befriedigend erklären. Zwar haben Kuhn und Albrecht diese Möglichkeit berücksichtigt und eine Nitritbestimmung bei ihrem von Stickoxyden befreiten 2-Nitrobutan mit Hilfe von Lungeschem Reagens durchgeführt. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, daß die Nitroverbindung höchstens 0,2% Nitrit

[26]) Für einen exakten Beweis wäre es notwendig, die in Versuch III und IV gemessenen Reaktionen mit einer genaueren Methode zu verfolgen, um bessere Werte für k_2 zu erhalten, oder alle Reaktionen bei tieferer Temperatur zu messen, wobei allerdings dann die vollständige Racemisierung Zeiten erfordern würde, die sich für die Stabilität der Verbindung ungünstig auswirken müßten.

[27]) Die Drehung einer Lösung des optisch aktiven 2-Nitrobutan-natriums ging sogar bei $+40°$ innerhalb einer Stunde von $+0{,}39°$ nur auf $+0{,}32°$ zurück.

enthielt. Die Prüfung geschah jedoch mit Lungeschem Reagens unter Zusatz von Kalilauge. Durch diesen Zusatz wird aber die Empfindlichkeit des Reagens, wie wir feststellen konnten, wesentlich herabgesetzt und die Färbung gegen gelb verschoben. Ohne Zusatz von Kalilauge färbt sich das Nitrobutan von Kuhn und Albrecht, wie die Autoren selbst angeben, kirschrot, während reine Nitroverbindungen auch ohne Zusatz von Kalilauge keine oder nur eine schwache Rosafärbung zeigen[28]). Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, daß das 2-Nitrobutan von Kuhn und Albrecht noch sek. Butylnitrit enthielt, wenn auch nicht feststeht, in welchen Mengen. Jedenfalls geht aus den Befunden von Kuhn und Albrecht eindeutig hervor, daß ein Gemisch von 2-Nitrobutan und sek. Butylnitrit schwer zu trennen ist. Ähnlich dürften die Verhältnisse bei dem 2-Nitrooctan von Shriner und Young liegen.

Nimmt man an, daß die optisch aktiven Nitroverbindungen noch optisch aktives Nitrit enthalten, dann bewirkt der Zusatz von Natriummethylat oder -äthylat in methyl- bzw. äthylalkoholischer Lösung eine Umesterung unter Bildung von Butanol-(2) bzw. Octanol-(2) oder deren Natriumalkoholaten, denn es ist bekannt, daß sich Nitrite außerordentlich leicht umestern lassen[29]). Durch diesen Umesterungsvorgang tritt eine starke Drehungserhöhung ein, nach Shriner und Young steigert sich die Drehung des (+)-Octyl-(2)-nitrits beim Behandeln mit Natriumäthylat von $+3{,}46^0$ auf $+6{,}00^0$, und aus den Angaben von Kuhn und Albrecht[30]) geht hervor, daß die analoge Drehungsänderung beim Übergang (+)-Butyl-(2)nitrit ⟶ (+)-Butanol-(2) noch erheblicher ist. Die beobachteten Drehwerte nach der Salzbildung können also schon durch relativ kleine Mengen Nitrit hervorgerufen werden.

Die Ergebnisse der *Bromtitration* an optisch aktivem 2-Nitrobutan mit durchschnittlich 80% stehen nicht im Widerspruch mit einem Nitritgehalt.

Das mit Äther aus alkoholischer Lösung gefällte *2-Nitrobutannatrium* zeigt nach dem Auflösen in Methanol noch 25—30% seiner ursprünglichen Drehung. Dieses Salz besitzt einen zu hohen Natriumgehalt, der nach H. Albrecht auf eine Beimengung von Natriummethylat zurückzuführen ist[31]). Genau so kann aber dieses Salz auch durch Umesterung entstandenes Natrium-sek.-butylat enthalten und darauf die optische Aktivität des Salzes

[28]) Nachgeprüft an Nitromethan, Nitroäthan, tert. Nitrobutan, 2-Nitro-propanol-(1) und γ-Nitro-β-methyl-valeriansäuremethylester.

[29]) J. Kenyon und D. P. Young, Chem. Soc. 1938, 965.

[30]) H. Albrecht, Inauguraldissertation München 1927, S. 27 und 28.

[31]) Diss., S. 21.

zurückzuführen sein. Auch dieser Befund spricht demnach nicht für das Vorhandensein von optisch aktivem 2-Nitrobutan-natrium.

Schwieriger ist die Entstehung einer optisch aktiven *Bromnitroverbindung* durch Einwirkung von wäßriger Bromlösung auf die Lösung der optisch aktiven Nitroverbindung in Alkoholatlösung zu deuten. Berücksichtigt man aber, daß die Umesterung des Nitrits, wie Shriner und Young festgestellt haben, langsam geht, dann kann auch nach der Bromzugabe noch genügend Nitrit vorhanden sein, um eine optische Aktivität der Bromnitroverbindung vorzutäuschen. Oder aber das durch Umesterung entstandene Butanol-(2) bzw. Octanol-(2) wird unter den angewandten Bedingungen durch Brom nicht vollständig oxydiert, geht beim Ausäthern mit der Bromnitroverbindung zusammen in den Äther und bewirkt so die Aktivität der Bromnitroverbindung. Nicht mit dieser Deutung stimmen überein die guten Analysenwerte für die Bromnitroverbindungen, obwohl sie durch Destillation nicht gereinigt werden konnten.

Es soll damit nicht gesagt sein, daß unsere Vermutung unbedingt richtig ist, doch ist sie auf Grund der experimentellen Daten nicht von der Hand zu weisen[32]). Nimmt man noch unsere Erfahrungen an der optisch aktiven γ-Nitrovaleriansäure hinzu, so gewinnt die Annahme noch mehr an Wahrscheinlichkeit, daß *optisch aktive Salze von Nitroverbindungen in Übereinstimmung mit der Theorie nicht oder zum mindesten nur sehr kurze Zeit existenzfähig sein können.*

Außerdem sind noch eine Reihe von *Versuchen zur Darstellung von optisch aktiven Nitroverbindungen bzw. ihren Salzen* unternommen worden. H. Albrecht[33]) berichtet über negative Versuche zur Spaltung des *Phenyl-nitromethans* mit Bornylamin. Die von W. H. Mills[34]) berichtete Spaltung von *Phenyl-cyan-nitromethan* (VIII) in optische Antipoden mit Hilfe von Alkaloiden hat einer Nachprüfung nicht standgehalten[35]), auch durch Einwirkung von (+)- bzw. (—)-Octyl-(2)-nitrat und Kaliumäthylat auf Benzylcyanid ließ sich diese Verbindung nicht in optisch aktiver Form gewinnen[36]). Die einzige positive Angabe ist die Beobachtung von F. E. Ray und St. Palinschak[37]), daß das Brucinsalz des *aci-9-Nitro-2-benzoyl-fluorens* (IX) mit Alkali oder Säure Mutarota-

[32]) In der Zwischenzeit wurde von N. Kornblum, U. N. Lichtin, J. T. Patton und D. C. Iffland (Am. Soc. 69, 307 [1947]) der Nachweis geführt, daß die scheinbare Aktivität der Salze des 2-Nitrooctans durch 2-Octylnitrat vorgetäuscht wird.

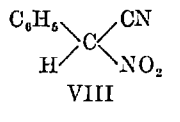
[33]) Diss., S. 23.

[34]) J. Soc. chem. Ind. 51, 750 (1932).

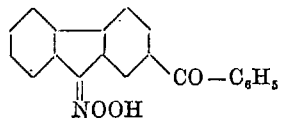
[35]) Privatmitteilung von Herrn Prof. Mills.

[36]) J. T. Thurston und R. L. Shriner, J. org. Chemistry 2, 183 (1937).

[37]) Am. Soc. 62, 2109 (1940).



VIII



IX

tion zeigt, das Kaliumsalz oder die freie *aci*-Form selbst ließen sich nicht in optisch aktiver Form gewinnen. Das würde dafür sprechen, daß das Anion der *aci*-Form in — allerdings sehr labilen — optischen Antipoden beständig wäre. Da jedoch unter den Bedingungen der Mutarotation gleichzeitig Zersetzung eintritt, sind die beobachteten Erscheinungen komplizierter Natur und bedürfen noch der eingehenden Nachprüfung.

Beschreibung der Versuche

Veresterung des *2-Nitropropanols-(1)*. (III)

I. *Mit Phthalsäureanhydrid.* Eine Aufschlämmung von 5 g feingepulvertem Phthalsäureanhydrid in einer Lösung von 3 g Nitropropanol in abs. Äther wurde mit Chlorwasserstoff gesättigt und nach 3-tägigem Stehen i. V. eingedampft. Der Rückstand ließ sich durch verd. Kaliumbicarbonatlösung in einen sauren und neutralen Bestandteil zerlegen. Der neutrale Bestandteil erwies sich als nichtumgesetztes Phthalsäureanhydrid, der saure Bestandteil konnte durch Aufnehmen in Chloroform in Phthalsäure und ein zähes, gelbes Öl zerlegt werden, dessen angenehmer Geruch nur wenig von dem des 2-Nitropropylens überdeckt war. Aus dem Öl ließ sich durch Abkühlen unter 0° eine geringe Menge von Kristallen vom Schmp. 75—78° isolieren. Bei dem Versuch, das Öl noch einmal durch Behandeln mit Sodalösung zu reinigen, trat als Zeichen der Zersetzung starke Grünfärbung auf, und es konnte nur Phthalsäure und ein stechend riechendes, nicht kristallisierendes Öl erhalten werden. Höhere Temperatur begünstigte die Bildung des 2-Nitropropylens. Bei der Umsetzung in Pyridinlösung trat weitgehende Zersetzung ein.

II. *Mit Phthalsäure.* Eine Lösung von 5 g Nitropropanol und 4 g Phthalsäure in Benzol wird unter Zusatz von 0,05 g konz. Schwefelsäure 6 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Entfernen des Benzols i. V. nimmt man mit Chloroform auf, wobei sich Phthalsäure ausscheidet, wäscht die Chloroformlösung mit Wasser, um den unumgesetzten Nitroalkohol zu entfernen, trocknet mit Chlorcalcium und dampft i. V. ein. Der ölige Rückstand kristallisiert sehr langsam; nach etwa 3 Monaten hatten sich insgesamt 2,74 g *Di-2-nitropropylester der Phthalsäure* vom Schmp. 86° ausgeschieden.

III. *Mit Phthalylchlorid.* Zu 28 g Phthalylchlorid werden tropfenweise 5 g Nitropropanol gegeben. Damit Reaktion eintritt, muß das Gemisch auf etwa 60° erwärmt werden; es färbt sich dabei etwas dunkel. Beim Kochen des Reaktionsproduktes mit verd. Salzsäure scheidet sich ein fast farbloses Öl ab, das beim Abkühlen erstarrt (6 g) und durch Aufnehmen in Chloroform von etwas beigemischter Phthalsäure getrennt wird. Nach dem Verjagen des Chloroforms bleiben 4 g (40% d. Th.) roher Diester vom Schmp. 65—74° zurück, der durch mehrfaches Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff gereinigt wird. Der *Phthalsäure-di-(2-nitropropyl)-ester* bildet glänzende, verfilzte Nadeln vom Schmp. 88°.

$C_{14}H_{16}O_8N_2$ (340,3) Ber. C 49,11 H 4,74
Gef. » 49,36 » 4,71

IV. *Mit 3-Nitrophthalsäureanhydrid.* 8,5 g Nitropropanol werden mit 12,7 g 3-Nitrophthalsäureanhydrid 1 Stunde auf 115° erwärmt, wobei rasch Lösung eintritt. Das Reaktionsgemisch gießt man in heißes Wasser, aus dem sich beim

Abkühlen die Hauptmenge der Substanz in weißen Blättchen ausscheidet, eine geringere Menge als Öl, das aber allmählich auch fast ganz erstarrt. Durch Umkristallisieren aus Wasser lassen sich 5,5 g *3-Nitrophthalsäure-mono-(2-nitropropyl)-ester* (22% d. Th.) erhalten. Variationen der Mengenverhältnisse, der Reaktionsdauer und -temperatur gaben keine Erhöhung der Ausbeuten. Aus heißem Toluol scheidet sich die Substanz in weißen Nadeln vom Schmp. 152° ab, die in Aceton und Methanol sehr leicht, in Benzol und kaltem Toluol schwer löslich sind.

$C_{11}H_{10}O_8N_2$ (298,2) Ber. C 44,30 H 3,38 N 9,39
Gef. » 44,42 » 3,31 » 9,72

Umsetzung des 3-Nitro-phthalsäure-mono-(2-nitropropyl)-esters mit Alkaloiden

1. *Mit Brucin.* 0,4 g Ester und 0,53 g Brucin wurden getrennt in wasserfreiem Aceton gelöst und die Lösungen gemischt. Nach kurzem Stehen wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt. Der feste Rückstand bestand aus einem weißen Untergrund, auf dem gelbe Kristallbüschel aufgewachsen waren. Bei einigen Ansätzen trat als Endprodukt eine amorphe, lockere, gelbe Substanz mit schwach stechendem Geruch auf. Durch Umkristallisieren aus Aceton wurden gelbe Kristalle vom Schmp. 190° u. Z. erhalten.

$$[\alpha]_D = -13{,}3^0 \text{ (c=1,5, Alkohol)}^{38}).$$

Zum Vergleich wurde das *Brucinsalz der 3-Nitrophthalsäure* auf analoge Weise hergestellt. Schmp. 190° u. Z.

$$[\alpha]_D = -13{,}5^0 \text{ (c=1,5, Alkohol)}.$$

Bei der Umsetzung mit Brucin wurde demnach der Ester unter Bildung des Brucinsalzes der 3-Nitrophthalsäure gespalten.

2. *Mit Cinchonin.* 0,4 g Ester und 0,4 g Cinchonin wurden getrennt in wasserfreiem Aceton gelöst und die Lösungen zusammengegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. V. blieb ein schwach braun gefärbtes Öl von etwas stechendem Geruch zurück, das beim Anreiben mit Aceton fest wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Dioxan zeigte die Substanz den Schmp. 148—150° u. Z.

$$[\alpha]_D = +78{,}8^0 \text{ (c=1,3, Alkohol)}.$$

Zum Vergleich wurde das *Cinchoninsalz der 3-Nitrophthalsäure* auf analoge Weise hergestellt. Weißes Pulver vom Schmp. 145° u. Z., das in Dioxan und Alkohol sehr leicht löslich war und durch Lösen in Dioxan und Fällen mit Benzol gereinigt wurde. Schmp. 150—151° u. Z., Mischschmelzpunkt mit dem Cinchoninsalz aus dem Ester 149° u. Z.

$$[\alpha]_D = +78{,}5^0 \text{ (c=1,3, Alkohol)}.$$

Es ist also auch in diesem Falle aus dem Ester das Cinchoninsalz der 3-Nitrophthalsäure entstanden.

3. *Mit Strychnin.* Zu 0,45 g in trocknem Aceton gelöstem Strychnin wurde eine Lösung von 0,4 g Ester in Aceton gegeben. Beim Einengen der Lösung schieden sich 0,65 g einer weißen, lockeren Substanz vom Schmp. 208° u. Z. aus. Die Mutterlauge hinterließ nach der Entfernung des Lösungsmittels eine schwach gelbe, spröde, durchsichtige Substanz mit etwas stechendem Geruch. Durch Umkristallisieren aus Methanol ließ sie sich in eine weitere Menge der weißen Substanz vom Schmp. 208° und etwa 0,06 g einer glasigen, schwach gelb gefärbten Verbindung trennen. Letztere wurde nicht weiter untersucht.

---

[38]) Wo bei den Drehwerten keine Temperaturangabe vorhanden ist, erfolgte die Messung bei 15—18°.

$[\alpha]_D = -4{,}5^0$ (c=0,7, Methanol).

$C_{29}H_{27}O_8N_3$ (545,5) Ber. C 63,85 H 4,99
Gef. » 63,27 » 4,71

Zum Vergleich wurde das *Strychninsalz der 3-Nitrophthalsäure* auf analoge Weise hergestellt. Noch in der Wärme bildete sich ein weißer Niederschlag, 0,6 g vom Schmp. 215° u. Z.

$[\alpha]_D = -4{,}8^0$ (c=1,0, Methanol).

Nach dem Mischschmelzpunkt (212°), dem Drehwert und der Analyse ist demnach aus dem Ester und Strychnin unter Spaltung das Strychninsalz der 3-Nitrophthalsäure entstanden.

1-Chlor-2-nitropropan (IV)

Die Verbindung wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von L. Henry[39]) dargestellt: Zu 32 g *Phosphorpentachlorid* läßt man 16 g 2-Nitropropanol-(1) anfangs, solange noch heftige Reaktion eintritt, langsam, später schneller zutropfen. Nach Beendigung der Zugabe wird noch einige Zeit geschüttelt und dann das überschüssige Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid durch Schütteln mit kaltem Wasser zersetzt. Die schon vorher entstandene Grünfärbung des Gemisches vertieft sich hierbei. Das abgeschiedene grüne Öl wird abgetrennt, die wäßrige Lösung noch zweimal mit Äther ausgezogen, die ätherische Lösung mit dem Öl vereinigt, über Chlorcalcium getrocknet, der Äther i. V. abgedampft und der Rückstand i. V. destilliert. Ausbeute 8,7 g (47% d. Th.) vom Sdp. 81—82°/28.

Bei der Destillation bleibt stets ein nicht destillierbarer, zäher Rückstand, der näher untersucht wurde. Es ließ sich in ihm Chlor und nach Kochen mit alkoholischer Kalilauge Phosphorsäure nachweisen.

$C_6H_{12}O_7N_2ClP$ (290,6) Ber. P 10,6 Gef. P 10,0

Zu 10 g Nitropropanol läßt man 40 g *Thionylchlorid* langsam zutropfen, wobei Erwärmung und lebhafte Chlorwasserstoffentwicklung eintreten. Danach wird noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Das überschüssige Thionylchlorid destilliert man auf dem Wasserbad ab und unterwirft den Rückstand der Vakuumdestillation, wobei die Hauptmenge der Substanz bei 125—126°/14 übergeht.

$C_3H_6O_4NClS$ (187,6) Ber. Cl 18,90 Gef. Cl 18,98

Umsetzung des 1-Chlor-2-nitropropans mit Na-malonester

Zu Natrium-malonester (aus 2 g Natrium, 8 g Malonsäurediäthylester und 20 ccm abs. Alkohol) wurden in kleinen Anteilen 6,2 g 1-Chlor-2-nitropropan zugegeben, wobei Trübung und schwache Grünfärbung auftraten. Noch vor der Zugabe des gesamten Chlorids war die Mischung schon schwach sauer geworden; das Reaktionsprodukt besaß den stechenden Geruch des Nitropropylens. Nach $1^1/_2$-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die Emulsion durch schwaches Erwärmen i. V. vom Alkohol befreit und der Rückstand nach dem Verdünnen mit Wasser ausgeäthert. Bei der Destillation des Ätherrückstandes i. V. ging zuerst Malonester über, dann erfolgte bei 1 mm Druck eine gleichmäßige Destillation zwischen 110° und 160°. Da durch eine nochmalige Destillation keine Trennung dieser Fraktion möglich war, wurde sie direkt verseift und zu diesem Zweck mehrere Stunden mit 50-proc. Kalilauge geschüttelt. Durch Ansäuern und Ausäthern ließ sich ein dunkles, stickstoffhaltiges Öl isolieren, das sich zum größten Teil in Sodalösung unter CO_2-Entwicklung löste, aber nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Mit Magnesium trat keine Reaktion ein.

[39]) Bull. Acad. roy. Belg., Cl. Sci., (3) 32, 31 (1896).

γ-*Nitrovaleriansäure* (VII)

5 g γ-*Nitrovaleriansäure-methylester* werden mit 50 ccm konz. Salzsäure versetzt und am Rückflußkühler mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr 5 Tage auf 55—60° erhitzt. Darauf wird die Lösung mit 50 ccm Wasser verdünnt, ausgesalzen und 4—5mal mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Chlorcalcium und Verdampfen des Lösungsmittels wird die ölige Säure durch Destillation i. V. bei weniger als 2 mm Druck gereinigt. Ausbeute 4,2 g (92% d. Th.); Sdp. 117—118°/0,6, 123,5°/0,8, 125°/0,9, 133°/1,7.

Beim Abkühlen erstarrt die Säure zu einer festen Substanz vom Schmp. 34 bis 34,5°. Die reine Säure ist farblos, wird aber bei der Destillation leicht etwas gefärbt erhalten. Sie ist in Wasser, Alkohol und Äther leicht, in Petroläther schwer löslich.

$C_5H_9O_4N$ (147,1)	Ber.	C 40,81	H 6,17	N 9,52
	Gef.	» 40,95	» 6,24	» 9,52

Äquivalent Ber. 147,1; Gef. 147,4; 147,7.

Umsetzung von VII mit p-Nitrobenzylbromid

p-Nitrobenzylbromid. 5 6 g p-Nitrobenzylchlorid und 4 g Kaliumbromid werden in einem Gemisch von 20 ccm Alkohol und 10 ccm Wasser gelöst und die Lösung nach Zusatz einer Spur Kaliumjodid[40]) 2 Stunden im Sieden gehalten. Darauf verdampft man den Alkohol und suspendiert das Öl in Wasser, in dem es erstarrt. Aus dem Rohprodukt werden durch Umkristallisieren aus Alkohol 4,9 g (70% d. Th.) reines p-Nitrobenzylbromid erhalten.

0,316 g Säure wurden mit Sodalösung neutralisiert und 0,464 g p-Nitrobenzylbromid in 10 ccm Alkohol zugefügt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang im Sieden gehalten, wobei starke Grünfärbung auftrat. Beim Abkühlen schied sich ein Öl ab, das nach der Entfernung des Alkohols i. V. mit Äther aufgenommen wurde. Die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterließ nach dem Verdampfen des Äthers ein gelbbraunes Öl, das sich in Natronlauge nicht mehr löste, aber nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Reduktion von VII zur γ-Aminovaleriansäure

Eine Lösung von 1 g VII in 50 ccm Alkohol wird mit 0,5 g frisch dargestelltem Platinoxyd nach Adams versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Nach einem Verbrauch von 3 Mol. Wasserstoff ist die Hydrierung beendet. Man entfernt den Alkohol i. V. und erhält so 0,85 g (98,5% d. Th.) reine γ-*Aminovaleriansäure* vom Schmp. 197°[41])

Zum Vergleich wurde die γ-Aminovaleriansäure nach E. Fischer[42]) aus Lävulinsäure-phenylhydrazon dargestellt. Der Mischschmp. mit obiger Aminosäure ergab keine Depression.

Einfluß des Lichtes auf VII. Nach längerem Stehen am Licht war eine Probe der flüssigen Säure nur noch teilweise in Sodalösung löslich. Bei der Destillation ging zunächst als Hauptmenge ein farbloses Öl vom Sdp. 94—95°/1,7 über, als nächste Fraktion (Sdp. 131°/1,8) konnte die unveränderte Säure zu etwa $^1/_{10}$ der ursprünglichen Menge erhalten werden. Die neu entstandene Verbindung war sodaunlöslich und gab noch die Pseudonitrolreaktion.

$C_7H_{13}O_4N$ (175,2)	Ber.	C 47,99	H 7,48	N 7,99	OC_2H_5 25,72
	Gef.	» 48,05	» 7,45	» 7,95; 8,05	» 26,81; 25,32

[40]) Ohne Kaliumjodid tritt keine Umsetzung ein.

[41]) Der Schmp. der γ-Aminovaleriansäure ist stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig, so daß nur der Mischschmp. für die Identität beweisend ist.

[42]) A. 383, 364 (1911).

Optische Spaltung der racem. γ-Nitrovaleriansäure

Darstellung des Chininsalzes. 2,57 g Chinin und 1,17 g VII werden in trockenem Aceton unter leichtem Erwärmen gelöst. Beim Einengen der Lösung i. V. auf etwa 50 ccm kristallisieren 1,8 g (48% d. Th.) farblose Substanz vom Schmp. 133—133,5° u. Z. aus. Umkristallisieren aus Aceton ändert an dem Schmelzpunkt nichts. Wird die ursprüngliche Lösung stärker eingeengt, so läßt sich zwar die Ausbeute auf 60—80% erhöhen, das erhaltene Produkt ist aber mit einem Schmp. von rund 124° u. Z. unrein und muß mehrere Male aus Aceton umkristallisiert werden. Kleine Substanzmengen lassen sich gut reinigen, wenn man zu ihrer Aufschlämmung in Aceton unter Erwärmung tropfenweise Alkohol bis zur Lösung zugibt. Beim Einengen i. V. kristallisiert das reine Salz aus. Für größere Mengen ist diese Art der Reinigung nicht vorteilhaft, da durch zu langes Erwärmen merkliche Zersetzung eintritt.

$C_{25}H_{33}O_6N_3$ (471,5) Ber. C 63,68 H 7,05 N 8,91
Gef. » 63,71 » 7,01 » 8,73

$[\alpha]_D = -146{,}8°$ (c=0,7, Methanol) $[\alpha]_D = -106{,}7°$ (c=1,2, Aceton).

37,41 mg VII + 82,49 mg Chinin = 119,90 mg Salz in 10 ccm Aceton, 2 dm-Rohr: $\alpha_D = 2{,}27°$, $[\alpha]_D = -94{,}7°$.

Der Drehwert dieser Lösungen blieb innerhalb von 24 Stunden konstant.

Die Mutterlauge des Chininsalzes wurde zuerst durch Abdampfen i. V., zuletzt im Exsikkator vom Lösungsmittel befreit. Es blieb ein braunes, ziemlich zähes Öl zurück, das auch nach längerem Stehen nicht kristallisierte. $[\alpha]_D = -69{,}0°$ (c=1,9, Aceton).

Mutarotation des Chininsalzes

1. *Geringe Mengen Natriummethylat* (1 Tropfen Natriummethylatlösung).

I. 225,60 mg Subst. in 10 ccm Methanol, 2 dm-Rohr:

II. 76,88 mg VII + 169,53 mg Chinin = 246,41 mg Salz in 10 ccm Aceton, 2 dm-Rohr:

	I	II
nach Tag.	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$
0	— 146,1°	— 131,3°
1	— 143,4°	— 131,3°
2	— 141,8°	— 130,9°
3	— 141,4°	— 131,1°
4	— 140,3°	— 130,9°
8	— 138,7°	— 130,3°
10	— 138,5°	— 130,5°
12	— 138,5°	— 130,3°
14	— 137,8°	— 130,3°
19	— 136,5°	— 130,3°
22	— 136,5°	— 130,3°
30	— 136,9°	— 130,3°
40	— 137,6°	— 130,3°
50	— 139,6°	— 131,3°

2. *Etwa 6 Mol. Natriummethylat*

I. 161,10 mg Subst. in 10 ccm Methanol, 2 dm-Rohr:

II. 52,68 mg VII + 116,16 mg Chinin = 168,84 mg Salz, in 10 ccm Methanol, 2 dm-Rohr:

	I	II
nach Tag.	$[\alpha]_D$	$[\alpha]_D$
0	— 115,4°	— 115,8°
1	— 115,4°	— 115,5°
3	— 115,1°	— 115,5°
4	— 115,1°	— 115,5°

(—)-γ-*Nitrovaleriansäure*

Eine Lösung von 3,26 g des Chininsalzes von VII in wenig Methanol wird unter Eiskühlung mit einem Äquivalent 20-proc. Schwefelsäure versetzt, wobei sich sofort die Hauptmenge an Chininsulfat ausscheidet. Man äthert aus, wäscht die ätherische Lösung, um sie völlig von Chininsulfat zu befreien, so lange mit wenig verd. Schwefelsäure, bis die blaue Fluoreszenz verschwunden ist, und trocknet sie mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers läßt sich die optisch aktive Säure i. V. destillieren und zeigt den gleichen Siedepunkt wie die Racemform. Ausbeute 0,70 g (69% d. Th.) farblose Säure vom Sdp. 118,5—120°/0,7.

$[\alpha]_D = -16{,}2°$ (c=0,5, Methanol).

Das Produkt einer anderen Spaltung ergab $[\alpha]_D = -16{,}5°$ (c=0,8, Methanol).

Nach Zusatz von 3 mol. Na-methylat zu einer methylalkoholischen Lösung verschwindet die optische Aktivität so schnell, daß bis zum Beginn der Messung keine Drehung mehr vorhanden ist.

Die optische Aktivität der Methanollösung der Säure bleibt über Wochen konstant, auch der Drehwert einer wäßrigen Lösung ändert sich nach Wochen nicht.

Ein Versuch, aus der Mutterlauge des Chininsalzes die (+)-Säure zu isolieren, mißlang. Dazu wurde das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand mit der berechneten Menge verd. Schwefelsäure versetzt, wobei das Chininsulfat ausfiel. Nach dem Abfiltrieren des Alkaloidsalzes wurde die Hauptmenge des Alkohols i. V. entfernt, der Rückstand ausgeäthert und die ätherische Lösung über Chlorcalcium getrocknet. Der Ätherrückstand war in Sodalösung teilweise löslich, zeigte aber keine optische Aktivität.

Racemisierung der (—)-γ-Nitrovaleriansäure

I. *In Pyridin.*

101,00 mg Subst. in 10 ccm Pyridin (0,06865 Mol/l) 2 dm-Rohr:

nach Min.	$[\alpha]_D^{17}$
0	—27,2°
145	—23,8°
265	—20,3°
370	—18,8°
855	—12,9°
1250	— 8,91°
1690	— 5,94°
2690	— 1,23°
3000	0,00

II. *Mit Na-methylat.* Zu der methylalkoholischen Lösung der Säure wurde 1 Mol. Na-methylat zugesetzt. T = 25°, ±0,1°.

550,89 mg Subst. in 10 ccm Methanol (0,37442 Mol/l), 2 dm-Rohr:

nach Min.	$[\alpha]_D^{25}$	nach Min.	$[\alpha]_D^{25}$
6	—11,71°	115	— 6,44°
8	—11,43°	135	— 5,72°
15	—10,98°	193	— 4,18°
19	—10,80°	251	— 3,09°
36	— 9,89°	306	— 2,36°
44	— 9,39°	395	— 1,45°
49	— 9,17°	470	— 0,99°
72	— 8,08°	626	— 0,36°
79	— 7,81°	1410	0,00

Ein gleichartiger Meßversuch mit 0,07488 Mol/l (und Na-methylat ergab nahezu die gleichen Drehwerte.

Der Ruf

DEUTSCHE HELFT DEUTSCHEN

den Hamburgs Erster Bürgermeister im Chaos des Jahres 1945 an die Öffentlichkeit richtete, war die Geburtsstunde der

DEUTSCHEN HILFSGEMEINSCHAFT E.V.

Hansestadt Hamburg

in der sich alle caritativen Verbände, die Kirchen beider Konfessionen und alle anderen amtlichen und halbamtlichen sozialen Institutionen der Hansestadt zu gemeinsamer Arbeit fanden. Schon bald nach ihrer Gründung verließ die Deutsche Hilfsgemeinschaft in ihrer segensreichen Tätigkeit den ihr anfangs zugedachten örtlichen Rahmen und hilft heute weit über die Tore Hamburgs hinaus die große Not unserer Tage lindern.

Im November vorigen Jahres griff die Deutsche Hilfsgemeinschaft die in der Öffentlichkeit diskutierte Aufgabe des Liebesgabenversandes für die Deutschen der Ostzone auf.

Viele tausend Besteller haben sich seit den Vorweihnachtstagen der Einrichtung unseres Liebesgabendienstes bedient, um Angehörigen, Freunden und Bekannten, ja auch Unbekannten das Leben in der Ostzone zu erleichtern. Inzwischen konnte der Paketdienst auch auf die Westzone ausgedehnt werden.

Die Fülle zu Herzen gehender Dankbriefe verpflichtet uns, den Liebesgabendienst fortzusetzen und an immer weitere Kreise heranzutragen. So bitten wir auch den Leser dieser Zeilen, uns mitzuhelfen und unsere Einrichtung im Freundes- und Bekanntenkreis zu empfehlen, denn an alle Deutschen im Bundesgebiet möchten wir den Ruf richten: „Denkt an eure Freunde und Angehörigen in der Ostzone und helft ihnen durch regelmäßige Lebensmittelsendungen!"

DEUTSCHE HILFSGEMEINSCHAFT E.V.
Abt. Liebesgabendienst
Hamburg 36 · Hohe Bleichen 29 · Ruf: 34 07 61/63
Postscheck: Hamburg 92 09

GEMISCHTE PAKETE

Pakettype Nr. 1 — **Preis DM 8,10**

750 g Margarine, 1. Qualität
500 g Speisetalg
270 g Heringsfilet in Öl
250 g Sultaninen oder Korinthen
250 g Maizena oder Mondamin
500 g Grieß-Makkaroni
100 g Butterkeks

Pakettype Nr. 2 — **Preis DM 10,—**

750 g Margarine, 1. Qualität
500 g Speisetalg
200 g Edelschokolade, halbbitter
500 g Sultaninen oder Korinthen
250 g Maizena oder Mondamin
500 g Grieß-Makkaroni
50 g Feinkostpudding
30 g Vanillinzucker

Pakettype Nr. 3 — **Preis DM 15,—**

750 g Margarine, 1. Qualität
500 g Mettwurst
200 g Edelschokolade, halbbitter
270 g Heringsfilet in Öl
125 g Kakao
450 g Konfitüre
500 g Sultaninen oder Korinthen
170 g Kondensmilch
250 g Vollfetter Käse, 45%
100 g Feinkostpudding
30 g Vanillinzucker
200 g Kernseife

Pakettype Nr. 4 — **Preis DM 25,—**

375 g Räucherspeck
500 g Mettwurst
500 g Speisetalg
125 g Röstkaffee
750 g Margarine, 1. Qualität
500 g Trockenmilch
125 g Kakao
200 g Edelschokolade, halbbitter
250 g Käse, vollfett, 45%
270 g Heringsfilet in Öl
500 g Sultaninen oder Korinthen
500 g Grieß-Makkaroni
250 g Maizena oder Mondamin
50 g Feinkostpudding

SPEZIALPAKETE

Pakettype Nr. 5 — **Preis DM 10,25**

Ein konzentriertes Fettpaket!

375 g Räucherspeck
2000 g Margarine, 1. Qualität
500 g Rindertalg

Pakettype Nr. 6 — **Preis DM 12,50**

Alles vom Fleischer!

500 g Mettwurst
400 g Blutwurst in Dosen
375 g Schweineschmalzfleisch in Weißblechdose
500 g Speisetalg
1 Dose mit 4 Paar Würstchen à 90 g

Pakettype Nr. 7 — **Preis DM 11,—**

Hamburger Fischkonserven!

je 2 Dosen mit zusammen
540 g Heringsfilet in Tafelöl
540 g Heringsfilet in Zitronenkrem
540 g Fettheringe in Tomatensoße
640 g Bratheringshappen
540 g Aalfilets
540 g Makrelenfilets in Holsteiner Soße

Pakettype Nr. 8 — **Preis DM 8,50**

Nur für's Kleinkind!

1000 g Maizena (4 Pakete)
200 g Kinderkeks
500 g Trockenmilch
510 g Kondensmilch (3 Dosen)

Pakettype Nr. 9 — **Preis DM 22,—**

Genüsse aus Übersee!

500 g Röstkaffee
100 g Tee
125 g Kakao
100 g Butterkeks
170 g Kondensmilch
} als Beipackung

Pakettype Nr. 10 — **Preis DM 12,—**

Genüsse aus Übersee
(kleines Paket)

250 g Röstkaffee
25 g Tee
125 g Kakao
170 g Kondensmilch als Beipackung

Pakettype Nr. 11 — **Preis DM 8,20**

Süße Leckereien

200 g Alfa-Pralinenmischung
200 g Mokka-Creme-Bohnen
200 g Schokoladen-Kokosflocken
200 g gefüllte Fruchtstäbchen
200 g Milchkaramellen
} od. ähnl. Mischung nach Vorratslage
100 g Edelschokolade, halbbitter
200 g Butterkeks

Pakettype Nr. 12 — **Preis DM 8,60**

Begehrte Kurzwaren!

4 Rollen Nähgarn à 200 m, schwarz und weiß
4 Sterne Zwirn, schwarz und weiß
10 Knäuel Stopftwist, 2 weiß und schwarz, 4 strumpffarben, 2 wäschefarben
1 Bund Sicherheitsnadeln
1 Brief, 10 g Stecknadeln
1 Nadelmappe Nesthäkchen
1 Schachtel Heftzwecken
2 Dutzend Druckknöpfe
1 Stück Halbleinenband
2 mal 3 m Gummilitze
1 Paar Damenstrumpfhalter
83 cm Strumpfgummiband
4 m Wäscheträgerband

SÄMTLICHE PREISE
EINSCHLIESSLICH PORTO,
VERPACKUNG
UND VERSICHERUNG

DRUCKSACHE

DEUTSCHE
HILFSGEMEINSCHAFT E.V.
Abt. Liebesgabendienst
Hamburg 36, Hohe Bleichen 29

Bestimmung der Umlagerungsgeschwindigkeit der *aci*- in die *nitro*-Form und umgekehrt

Die Messungen wurden in Anlehnung an R. Junell[43]) durchgeführt. Bei der Messung der Umlagerung *aci*—→*nitro* wurde folgendermaßen verfahren:

Von einer ungefähr $^1/_{10}$ molaren Lösung von VII in Methanol werden 10 ccm abpipettiert, mit 3 Äquival. einer 0,3 m-Na-methylatlösung versetzt und nach 20 Minuten unter Schütteln langsam mit 2 Äquival. einer m/10 alkoholischen Schwefelsäure versetzt. Man gibt dann möglichst rasch 20 ccm $n/_{10}$-Bromatlösung, die mit 6 ccm 25-proc. Bromwasserstoffsäure angesäuert sind, unter Schütteln zu und entfernt den Überschuß an Brom mit 20 ccm $n/_{10}$-Arseniklösung. Der nunmehr vorhandene Überschuß an Arsenik wird bei etwa 60—70° durch $n/_{10}$-Bromatlösung bis zum Auftreten einer leichten Gelbfärbung titriert. Der Blindwert der Lösungen wird auf diese Weise bestimmt, daß man an Stelle des Natriumsalzes der γ-Nitrovaleriansäure Natriumacetat verwendet. Bei der Messung längerer Reaktionszeiten wurde mit Na-methylat ein größerer Ansatz gemacht und nach Zugabe der Schwefelsäure jeweils eine bestimmte Menge abpipettiert.

Bei der Messung der Umlagerung *nitro*—→*aci* wurde in folgender Weise vorgegangen:

100 ccm einer ungefähr $m/_{10}$-Lösung von VII in Methanol werden mit 1 Äquival. einer 0,3 m-Na-methylatlösung versetzt und auf 250 ccm aufgefüllt. Davon pipettiert man jeweils 20 ccm ab, gibt 20 ccm angesäuerte $n/_{10}$-Bromatlösung zu und verfährt weiter wie oben angegeben.

Sämtliche Bestimmungen wurden im Thermostaten bei 25,0°±0,1° durchgeführt.

I. Umlagerung *nitro* —→ *aci*

a) 0,04270 Mol/l, davon jeweils 20 ccm angewandt

nach Min.	Bromat ccm	% *aci*-Form
20	0,31	1,82
160	0,10	0,58
233	0,34	1,99
631	0,34	1,99
1268	0,33	1,93
2959	0,47	2,75
6403	0,68	3,98
18918	1,12	6,56
28915	0,96	5,62

b) 0,05398 Mol/l, davon jeweils 20 ccm angewandt

nach Min.	Bromat ccm	% *aci*-Form
4	0,00	0,00
9	0,05	0,23
13	0,12	0,56
24	0,25	1,16

II. Umlagerung *aci* —→ *nitro*

a) 0,02050 Mol/l, davon jeweils 40 ccm angewandt

nach Min.	Bromat ccm	% *aci*-Form
20	2,84	17,32
192	2,85	17,38
601	2,78	16,95
4162	2,53	15,43
6257	2,36	14,39
18893	1,83	11,16

b) 0,05612 Mol/l, davon je 24,84 ccm

nach Min.	Bromat ccm	% *aci*-Form
0,25	10,20	36,6
0,27	10,00	35,9
0,47	9,20	33,0
0,95	5,85	20,9

Ein Versuch, die Umlagerung in einer Lösung der Säure in Pyridin zu messen, führte zu keinem Erfolg, da in dieser Lösung praktisch kein Brom verbraucht wurde.

[43]) Ark. Kem. Mineral. Geol. Ser. B **11**, Nr. 34 (1933).

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XV [1]

Über die Darstellung von *trans* und von 9,9′-*mono-cis*-β-Carotin

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram, Günther Rummert* und *Horst Pommer*

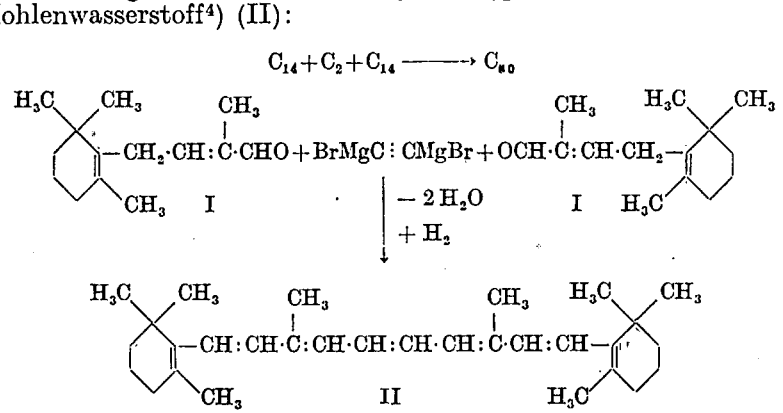
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 5 Fig. im Text)

(Eingelaufen am 1. Juli 1950)

Vor kurzem berichteten wir bereits in zwei Mitteilungen[2]) über den Aufbau des β-Carotins, der hier jetzt ausführlich beschrieben werden soll. Inzwischen konnten wir einen weiteren Weg zu diesem Naturfarbstoff erfolgreich zu Ende führen[3]).

Die ersten Modellversuche zu der hier zu behandelnden Synthese führten ausgehend von dem sog. β—C_{14}-Aldehyd (I) zum C_{30}-Kohlenwasserstoff[4]) (II):



Durch die Darstellung des 7,7′-Bis-desmethyl-β-carotins[5]) (III) nach dem Schema:

---

[1]) XIV. Mitteilung H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, A. **569**, 237 (1950).

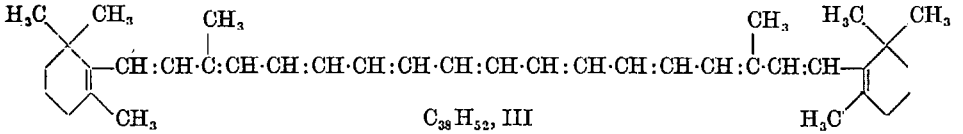
[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram und H. Pommer, Chem. Ztg. **74**, 285 (1950); Abhandl. d. Braunschweig. Wiss. Ges. II. Band, S. 75 (1950).

[3]) H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, Chem. Ztg. **74**, 309 (1950); s. auch [1]).

[4]) H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, A. **561**, 26 (1948); H. H. Inhoffen, H. Pommer und E.-G. Meth, A. **565**, 35 (1949).

[5]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und G. Rummert, A. **569**, 226 (1950).

$$C_{18}+C_2+C_{18} \longrightarrow C_{38}$$

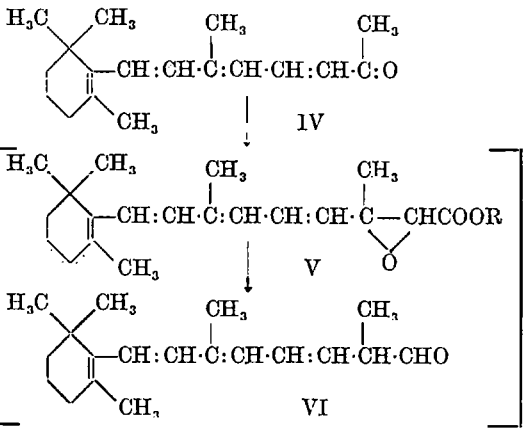


$C_{38}H_{52}$, III

war auch der Weg für die Synthese des β-Carotins weitgehend vorgezeichnet. An Stelle des C_{18}-Aldehyds mußte lediglich ein Aldehyd mit 19 C-Atomen verwandt werden:

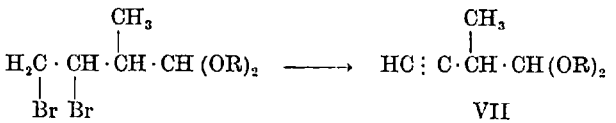
$$C_{19}+C_2+C_{19} \longrightarrow C_{40}.$$

Eine naheliegende Reaktionsfolge für die Darstellung des C_{19}-Aldehyds war naturgemäß die Glycidester-Synthese mit dem C_{18}-Keton[6]) (IV) analog der Darstellung des β-C_{11}-Aldehyds[7]):



Diese Versuche führten aber nicht zum gewünschten Aldehyd (VI). Selbst bei −50° trat weitgehend Polymerisation ein[8]).

Eine weitere Möglichkeit war die Kondensation des β-C_{14}-Aldehyds (I) mit geeigneten C_5-Teilstücken. Zunächst wurde hierfür ein C_5-Acetylenacetal (VII) in Erwägung gezogen, doch konnte das Dibromid vom 2-Methylbuten-(3)-al-diäthylacetal[9]) nicht in die Acetylenverbindung übergeführt werden:



VII

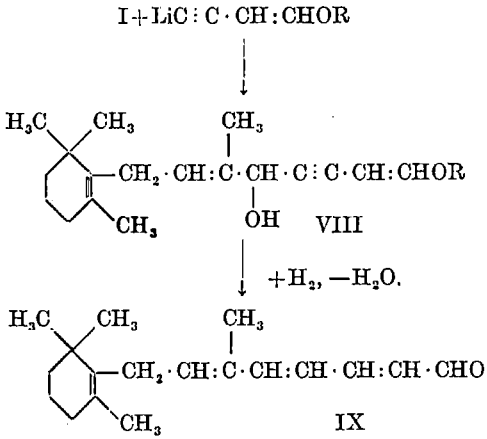
[6]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und K. Bartram, A. **561**, 13 (1948); J. Arens und D. van Dorp, Rec. **65**, 338 (1946); P. Karrer u. Mitarb., Helv. **29**, 704 (1946); J. Heilbron u. Mitarb., Soc. **1946**, 866.

[7]) O. Isler u. Mitarb., Helv. **30**, 1911 (1947).

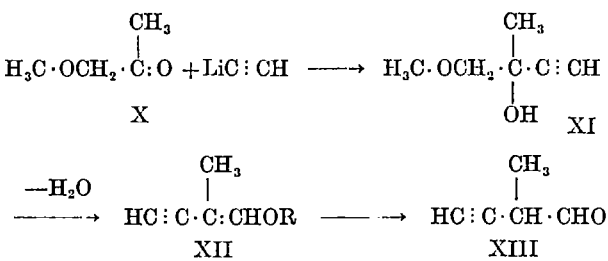
[8]) Diss. E. Reinefeld, Braunschweig 1949.

[9]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und E. Reinefeld, B. **82**, 313 (1949).

Auch dieser Weg wurde daher verlassen. Als geeigneter erwies sich die Synthese über Vinyläther. Bereits bei der Darstellung des C_{18}-Aldehyds[5]) hatte sich die Kondensation von β-C_{14}-Aldehyd (I) mit Acetylen-vinyl-äther zu VIII und damit auch zu IX als brauchbar erwiesen:



Zur Darstellung des C_{19}-Aldehyds war also ein entsprechender C_5-Vinyläther mit seitenständiger Methylgruppe erforderlich, den wir auf folgende Weise darstellten:



Der hierfür benötigte Acetoläther X wurde nach zwei Methoden dargestellt: Entweder durch Umsatz von Methoxy-acetonitril[10]) mit Methylmagnesiumbromid[11]) oder durch Oxydation von 1-Methoxypropanol-2[12]). Im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren[12]) gelang es uns, das Semicarbazon des Acetolmethyläthers darzustellen, allerdings arbeiteten wir in der Kälte. Nach längerem Kochen entsteht das Disemicarbazon des Methylglyoxals[12]), wahrscheinlich über die leichter spaltbare Enolverbindung.

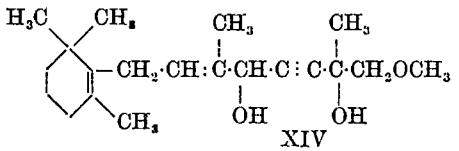
[10]) Org. Synth. XIII, S. 56.

[11]) Sommelet, Bl. (4) 1, 384 (1907); Henze und Riegler, Am. Soc. 56, 1350 (1934).

[12]) Am. Soc. 71, 3558 (1949).

Der Acetoläther wurde mit Lithiumacetylid kondensiert, wobei in guter Ausbeute das Carbinol XI erhalten wurde, und die Wasserabspaltung mit Aluminiumphosphat oder Magnesiumsulfat in der Dampfphase gab den gewünschten Vinyläther XII. Dieser konnte durch Säurebehandlung in den entsprechenden Aldehyd (XIII) übergeführt werden.

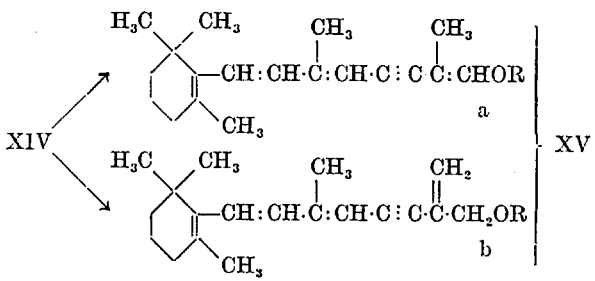
Der Aldehyd XIII gab ein gut kristallisierendes Dinitrophenylhydrazon, dabei lagert sich, wie schon Viguier[13]) beim C_4-Vinyläther feststellte, HCl an die C≡C-Bindung an. Wegen der mäßigen Ausbeuten bei der Wasserabspaltung (XI——XII) haben wir zunächst das Carbinol XI direkt mit C_{14}-Aldehyd kondensiert.



XIV

Der hierbei entstehende Dioläther (XIV) konnte beim Verteilen zwischen Petroläther und 75-proc. Methanol in die wäßrige Phase übergeführt werden. Aus dem öligen Produkt wurde durch Rühren in Petrolätherlösung bei — 10 bis — 20° in einer Ausbeute von 35—40% der kristallisierte Dioläther XIV erhalten. Das restliche ölige Isomerengemisch zeigte wenig Neigung zur Kristallisation. Für die weiteren Umsetzungen waren jedoch beide Anteile geeignet. Der Dioläther (XIV) zeigte erwartungsgemäß keine Absorption oberhalb 230 mμ.

Durch Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin in Toluol[14]) gelang es, 2 Mole Wasser abzuspalten:

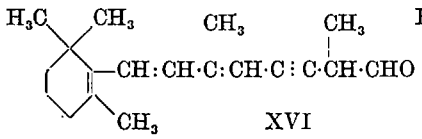


XIV XV

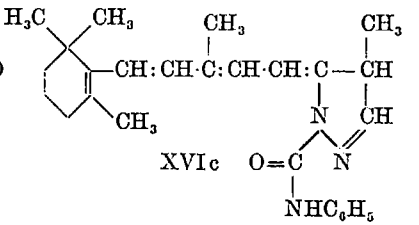
Hierbei wurde ein Gemisch der beiden Äther XV a und b erhalten, deren Ozonisierung Geronsäure (als Semicarbazon identifiziert) und Formaldehyd (als Dimedonderivat nachgewiesen) ergab. Das Äthergemisch zeigte mit $SbCl_3$ in Chloroform eine intensive Blaufärbung.

[13]) Viguier, C. r. 154, 217 (1912).
[14]) O. Isler u. Mitarb., Helv. 32, 498 (1949).

Der Schwerpunkt der Absorption lag bei 620 mμ. Mit alkoholischer Schwefelsäure konnte der Vinyläther (XVa) zum Aldehyd XVI gespalten werden:



XVI

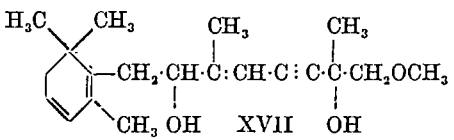


XVIc

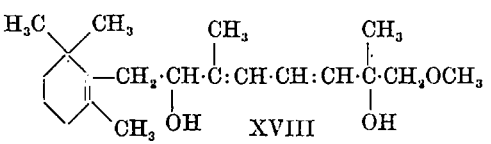
Den Aldehyd XVI trennten wir mit Girards Reagenz-P von nicht gespaltenem Äther und dem isomeren Äther XVb und schlossen eine chromatographische Reinigung an. Der so gereinigte Aldehyd XVI lieferte mit Phenylsemicarbazid ein kristallisiertes Derivat (mit $SbCl_3$ orangerote Färbung). Die Analyse stimmte zwar auf das Phenylsemicarbazon, doch glauben wir auf Grund des Spektrums annehmen zu müssen, daß sich unter Aufhebung der Dreifachbindung und Ringschluß ein Pyrazolinderivat (XVIa) gebildet hat.

Das UV-Max. liegt bei 360 mμ mit einer Extinktion von 40000. Der Pyrazolinring absorbiert bei 240 mμ[15]), vier hinzukommende konjugierte Doppelbindungen verschieben die Absorption um 120 mμ.

Da die Ausbeute an C_{19}-Aldehyd (XVI) mit Dreifachbindung wesentlich geringer war als beim C_{18}-Aldehyd (IX), haben wir die Acetylengruppe zuerst partiell hydriert. Hierzu unterwarfen wir zunächst den Dioläther XIV mit verd. Schwefelsäure in 80-proc. Alkohol einer Allylumlagerung, die wir mittels des Beckman-Spektrophotometers verfolgen konnten.



XVII



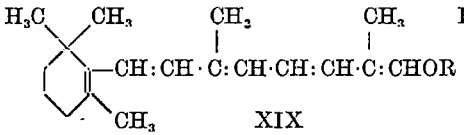
XVIII

Nach etwa 40 Stdn. war das Maximum der Extinktion erreicht, und die Verbindung XVII zeigte das für ein En-in-System charak-

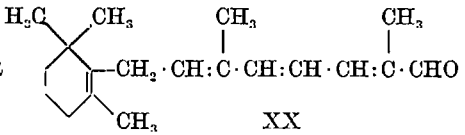
[15]) K. Dimroth und O. Lüderitz, B. 81, 242 (1948).

teristische UV-Absorptionsmaximum bei 233 mμ. Die partielle Hydrierung gelang mit Palladium/Kohle, an die vor Gebrauch Chinolin adsorbiert worden war[16]).

Das erhaltene Diol (XVIII) wies ein um 9 mμ ins Langwellige verschobenes Absorptionsmaximum auf (λ max. = 242 mμ). Das Diol XVIII wurde nun auf zwei verschiedenen Wegen einer Wasserabspaltung unterworfen. Wenn man die Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin[17]) durchführt, so lassen sich chromatographisch zwei verschiedene Vinyläther isolieren, von denen der eine die Konstitution XIX haben dürfte, die Struktur des zweiten Äthers (XIXa) ist noch nicht geklärt.



XIX



XX

Der Vinyläther XIX entsteht praktisch ausschließlich, wenn man die Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfosäure in Toluol durchführt. Mit verd. Säure wird der Äther XIX in den Aldehyd XX übergeführt.

Dieser C_{19}-Aldehyd zeigt ein Absorptionsmaximum bei 328 mμ und gibt ein gut kristallisiertes Phenylsemicarbazon vom Schmp. 218—219°, dessen Spektrum vollkommen dem des C_{18}-Aldehyd-phenylsemicarbazons[5]) (Fig. 1) entspricht. Der Aldehyd aus dem Vinyläther XIXa gibt ein Phenylsemicarbazon vom Schmp. 199—200°, das eine bedeutend langwelligere Absorption besitzt als das gleiche Derivat von XX (Fig. 1). Da auch die Analyse für eine Dehydrierung spricht, könnte man zunächst die Konstitution XXa in Erwägung ziehen.

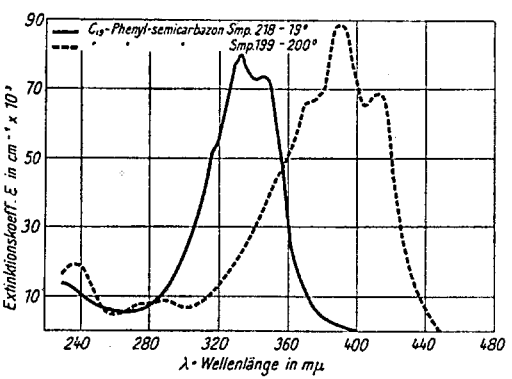
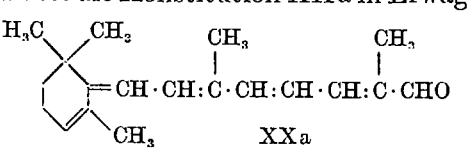


Fig. 1



XXa

[16]) O. Isler u. Mitarb., Festschrift „Emil Barell", Basel **1946**, S. 31.
[17]) Chem. Rev. **34**, 267 (1944); Am. Soc. **65**, 1524 (1943).

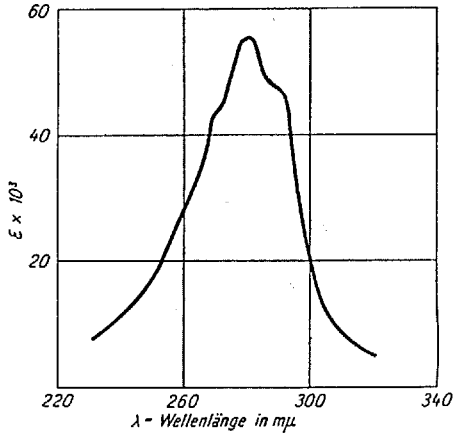
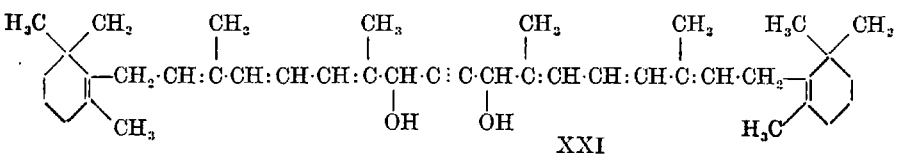


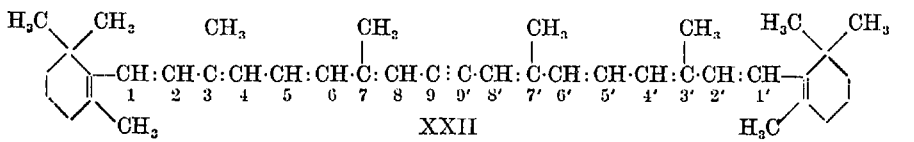
Fig. 2

Den Aldehyd XX haben wir nun mit Acetylen-dimagnesiumbromid kondensiert.

Die ätherische Lösung von XX wurde zweckmäßig 12 Stunden mit Acetylen-dimagnesiumbromid geschüttelt und das Reaktionsprodukt zwischen Petroläther und 98-proc. Methanol verteilt, wobei das Diol (XXI) in die wäßrige Phase übergeht. Das Diol stellt ein hochviskoses gelbes Öl dar mit einem Maximum bei 280 mμ (Fig. 2). Das Isomerengemisch der C_{40}-Diole wurde ohne weitere Reinigung durch Allylumlagerung und Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfosäure in Toluol in das 9,9'-Dehydro-β-carotin bzw. β-Carotin-in-9,9' (XXII) übergeführt.



XXI



XXII

Mittels Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivität I—II) ließ sich das Kohlenwasserstoff-Gemisch auftrennen. Durch Entwicklung mit Petroläther/Benzol 10:1 wurden niedermolekulare Nebenprodukte eluiert, und eine breite orange Zone trennte sich scharf von dunkelgefärbten Polymerisaten ab. Durch Elution mit Petroläther/Alkohol konnte nun aus der orangen Zone ein rotes Öl erhalten werden, das in Schwefelkohlenstoff gelöst und mit Alkohol versetzt wurde. Nach Verdampfen eines Teils des Schwefelkohlenstoffs i. V. schieden sich schließlich orange Kristalle ab, die aus Benzol/Methanol umkristallisiert, schöne metallisch glänzende rote Blättchen vom Schmp. 156° gaben. Das Absorptionsspektrum haben wir in Fig. 3 neben dem Spektrum des β-Carotins wiedergegeben. Das Hauptmaximum ist im Vergleich zum β-Carotin um ~ 20 mμ ins Kurzwellige verschoben, wofür

die mittelständige Acetylenbindung verantwortlich zu machen ist. Diese Erscheinung haben wir bereits des öfteren beobachten können[4],[5]), doch ist in diesem Fall die Verschiebung besonders stark. Mit Antimontrichlorid gibt der neue Kohlenwasserstoff eine ähnliche Farbreaktion wie β-Carotin, nur bleibt die zunächst auftretende Grünfärbung länger erhalten, eine Tatsache, die sich bei analogen Verbindungen schon öfters feststellen ließ[4],[5]).

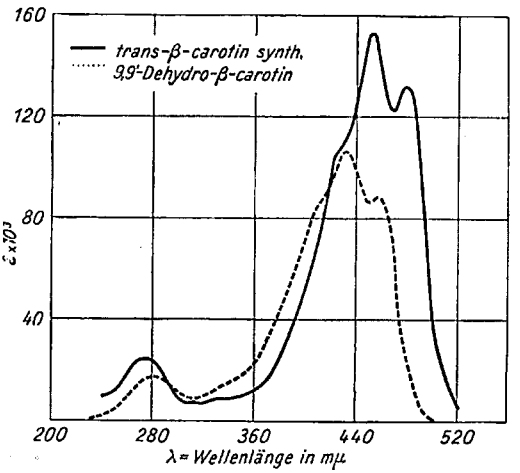
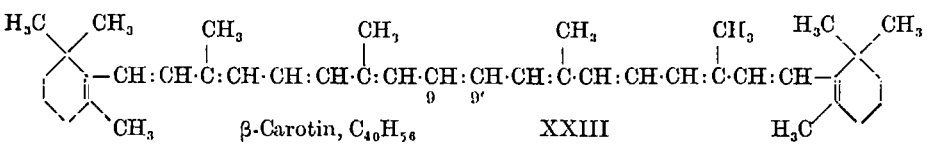


Fig. 3

Der letzte noch ausstehende Schritt zur Synthese des β-Carotins bestand in der Hydrierung der mittleren Dreifachbindung. Eine derartige Hydrierung gelang wiederum mit dem Roche-Katalysator, mit dem wir bereits bei der Darstellung des 7,7'-Bis-desmethyl-β-carotins gearbeitet hatten[5]).



β-Carotin, $C_{40}H_{56}$ XXIII

Da nach den Erfahrungen beim C_{38}-Kohlenwasserstoff auch hier mit der *cis*-Hydrierung der Dreifachbindung zu rechnen war, konnte die Isolierung von 9,9'-mono-cis-β-Carotin nicht überraschen. Dieses β-Carotin-Isomere war bisher noch nicht bekannt. Von Zechmeister[17]) war nur das Neo-β-Carotin U in kristallisierter Form durch Isomerisierung von natürlichem β-Carotin erhalten worden, von den übrigen etwa 10 beschriebenen Isomeren sind lediglich einige Spektren angegeben[17]).

Das neue *cis*-β-Carotin wurde direkt aus der Hydrierungslösung durch Anspritzen mit Methanol erhalten. Die zweimal aus Benzol-Methanol umkristallisierten roten Kristalle schmolzen im evakuierten Röhrchen bei 150°; das Absorptionsspektrum ist in Fig. 4 wiedergegeben. Charakteristisch ist das außerordentlich hohe *cis*-Maximum. Schon aus theoretischen Überlegungen waren Zechmeister und Pauling[17]) in ihren interessanten Arbeiten zu dem

Schluß gekommen, daß dieses neue Maximum auf die mittlere *cis*-ständige Doppelbindung zurückzuführen sei. Mit unserer Synthese eines eindeutig definierten 9,9′-mono-*cis*-β-Carotins ist diese Theorie nunmehr bewiesen. Die Höhe des *cis*-Maximums deutet darauf hin, daß bisher noch nicht wirklich vollkommen einheitliche 9,9′-*cis*-Isomere erhalten werden konnten. Die langwelligen Maxima sind gegenüber der *trans*-Form nur um etwa 3 mμ verschoben, im Chromatogramm liegt das neue Isomere weit unterhalb vom *trans*-β-Carotin, so daß es bei dem aus natürlichem β-Carotin erhaltenen Isomerengemisch evtl. innerhalb derjenigen Zonen vorliegt, die noch nicht in einheitlicher Form erhalten werden konnten.

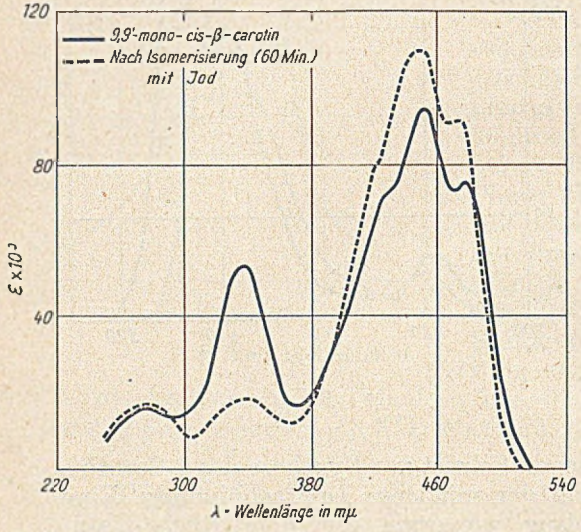


Fig. 4

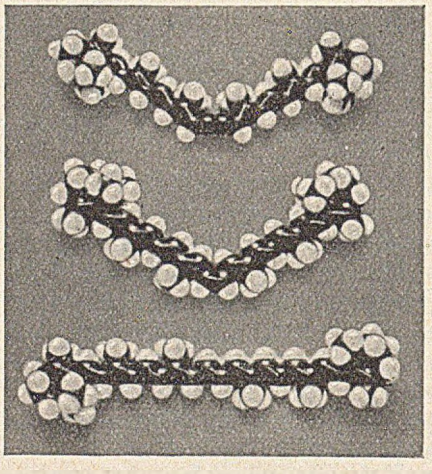


Fig. 5

1 = 9,9′-Dehydro-β-carotin
2 = 9,9′-mono-cis-β-carotin
3 = *trans*-β-carotin.

Das 9,9′-*cis*-β-Carotin ist außerordentlich labil, in Lösung hatte es sich bereits innerhalb von 36 Stdn. in das Isomerengleichgewicht umgelagert. Diese Isomerisierung gelingt ebenfalls mit Jod, und aus dem Gemisch läßt sich ohne Schwierigkeiten das *trans*-β-Carotin isolieren. Das letztere wurde zweckmäßig durch direkte Isomerisierung der Hydrierungslösung dargestellt, eine Isolierung der kristallisierten *cis*-Verbindung erübrigte sich in diesem Fall. Die Auftrennung des durch Jod-Isomerisierung erhaltenen Gemisches gelingt leicht durch Chromatographie an Aluminiumoxyd. Die orangen *trans*-

Zonen wurden mit Petroläther/Alkohol eluiert, und der rote, teilweise kristalline Rückstand aus Benzol/Methanol mehrmals umkristallisiert. Das reine *trans*-β-Carotin schmolz im evakuierten Röhrchen bei 179—180° und gab mit natürlichem β-Carotin keinerlei Schmelzpunktsdepression. Das Absorptionsspektrum ist in Fig. 3 wiedergegeben; es entspricht dem des natürlichen β-Carotins vollkommen.

Der zweite Aldehyd XXa, der aus der Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin erhalten wurde, gab mit Acetylendimagnesiumbromid ebenfalls ein Diol XXIa, das beim Verteilen zwischen Petroläther und Methanol in die Hypophase übergeführt wurde. Die Maxima dieses neuen Diols lagen wiederum wesentlich langwelliger als beim Diol XXI (λ max. = 335, 348, 365 mμ). Die Wasserabspaltung mit Toluolsulfosäure führte zu einem neuen Kohlenwasserstoff XXIIa, der durch Chromatographie abgetrennt werden konnte. Er ließ sich aus Benzol/Methanol umkristallisieren und in dunkelbraunroten Kristallen vom Schmp. 174° erhalten. Das Absorptionsmaximum liegt bei 450 mμ und zeigt praktisch keine Nebenmaxima. Das ölige Rohprodukt dieses Kohlenwasserstoffs gab bei der partiellen Hydrierung einen neuen Stoff XXIIIa mit einem Maximum bei 468 mμ. Über die Natur dieser Verbindungen (der a-Reihe) lassen sich vorläufig noch keine endgültigen Aussagen machen, wahrscheinlich handelt es sich um teilweise dehydrierte C_{40}-Carotinoide.

Beschreibung der Versuche[18])

Experimentell mitbearbeitet von *Gerhard Leibner*

Acetolmethyläther[11])

1. Das nach der Org. Synth. Vorschrift[10]) dargestellte Methoxyacetonitril wurde mit überschüssigem Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Die Ausbeute an Acetolmethyläther betrug 40—50%, (Sdp. 116—118°).

Ber.: OCH_3 15,67; Gef.: 15,56.

2. Durch Oxydation von Methoxy-propanol-2 mit Natriumbichromat und Schwefelsäure. Ausbeute 40%[12]).

Das Semicarbazon wurde in der Kälte mit wäßrigem Semicarbazid-acetat in guter Ausbeute erhalten. Schmp. 114—115° (aus Benzol/Petroläther).

Dinitrophenylhydrazon. Mit Dinitrophenylhydrazin in Methanol unter Zusatz von Salzsäure gekocht. Gelbe Kristalle, umkristallisiert aus Methanol Schmp. 161°.

4-Methoxy-3-methyl-butin-1-ol-3 (XI)

In 1,2 Ltr. flüssigem Ammoniak wurden unter Kühlung mit Aceton/CO_2 15 g Lithium (2,17 Mol) gelöst. Darauf wurde so lange Acetylen eingeleitet, bis die

[18]) Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Die Spektren wurden im Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen. Die Analysen wurden von Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

Blaufärbung verschwunden war. Unter Rühren und weiterem Einleiten von Acetylen wurden nun 80 g Acetolmethyläther (0,9 Mol) im Verlaufe von 1 Std. zugetropft. Nach 2 Stdn. weiteren Rührens wurde mit 150 g Ammoniumchlorid zersetzt, nach Verdampfen des Ammoniaks in Wasser aufgenommen und im Flüssigkeitsextraktor mit Äther ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Carbinol i. V. destilliert (Sdp. 58—59°/19), Ausbeute 66% d. Th.

4-Methoxy-3-methyl-buten-3-in-1 (XII)

25,3 g Carbinol wurden innerhalb 3 Stdn. bei 65 mm Stickstoff über auf 300 bis 310° erhitztes Aluminiumphosphat destilliert. Neben viel Ausgangsprodukt wurde der Vinyläther in etwa 5-proc. Ausbeute erhalten. Sdp. 113—114°. Akt. H Gef. 1,01.

0,8 g Vinyläther wurden in 25 ccm Alkohol mit 0,5 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 1,5 ccm Salzsäure 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt; rote Kristalle aus Methanol. Schmp. nach 3-maligem Umkristallisieren 191°.

Mischschmp. mit Acetolmethyläther-dinitrophenylhydrazon 135°.

$C_{11}H_{11}O_4N_4Cl$ (298,69) Ber. C 44,23 H 3,71
Gef. » 44,53 » 3,78

C_{19}-Dioläther (XIV)

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen 2-ltr.-Dreihalskolben wurden in Stickstoffatmosphäre zu 75 g C_5-Carbinol XI in 100 ccm abs. Äther 1300 ccm ätherische Lithiumphenyllösung (Gehalt = 9,15 g Li) getropft. Das breiige Reaktionsgemisch wurde noch 30 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit 123 g C_{14}-Aldehyd in 100 ccm Äther versetzt. Der weiße Niederschlag ging dabei langsam in Lösung. Zur Beendigung der Reaktion wurde nach Stehen über Nacht 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Kühlung mit einer konz. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende zähflüssige Rückstand wurde in 1400 ccm Petroläther gelöst und zweimal mit je 300 ccm 65-proc. Methanol ausgeschüttelt. Die Petrolätherschicht wurde dann fünfmal mit je 400 ccm 75-proc. Methanol ausgezogen und diese Auszüge nochmals mit Petroläther (200 ccm) ausgeschüttelt. Der 75-proc. Auszug gab nach Versetzen mit Wasser, Ausäthern und Eindampfen 145 g eines gelben, zähen Öls. Dieses wurde in 750 ccm Petroläther gelöst und nun entweder durch Rühren bei — 10° bis 20° oder auch durch 24-stdg. Stehen im Eisschrank bei —10° zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeute an kristallisiertem Dioläther beträgt 70—75 g. Nach Umkristallisieren aus Petroläther schmolzen die weißen Nadeln bei 60—80° je nach Zusammensetzung des Isomerengemisches.

$C_{20}H_{32}O_3$ (320,46) Ber. C 74,95 H 10,07 OCH_3 9,68
Gef. » 74,93 » 9,92 » 9,59

Die Substanz zeigte keine Absorption oberhalb 230 mμ.

Aus der Mutterlauge ließ sich durch erneute Verteilung zwischen Petroläther und Methanol eine weitere Menge zur Kristallisation bringen; das restliche Öl stellt ein Isomerengemisch dar, das nicht mehr kristallisierte. Die Bestimmung des akt. Wasserstoffs ergab 1,93 akt. H. Für weitere Umsetzungen war auch dieses ölige Produkt geeignet.

C_{19}-Vinyläther (XV)

4 g kristalliner C_{19}-Dioläther (XIV) (0,0125 Mol) wurden in 16 ccm abs. Toluol gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 4,8 g Phosphoroxychlorid (0,03 Mol) in 16 ccm Toluol und 16 ccm Pyridin gegeben. Unter Erwärmung färbte sich die Lösung gelb. Nun wurde die Lösung unter Stickstoff 25 Min. auf

85—95° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die dunkelrote Lösung auf Eis gegossen, die wäßrige Schicht 2-mal mit Äther ausgeschüttelt, und die vereinigten Ätherauszüge wurden dann 5-mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung hinterblieben 2 g eines roten Öles. Dieses wurde in Petroläther (Sdp. 30—50°) gelöst und an einer Säule von Aluminiumoxyd (2 × 30 cm) chromatographiert. Mit Petroläther konnten 1,8 g eines gelben Öles eluiert werden. Das Öl wurde im Kugelrohr bei 0,001 mm und einer Badtemperatur von 140—145° destilliert. Ausbeute 1,6 g gelbes Öl, UV. Max. = 300—320mμ. Mit Antimontrichlorid gab das Öl eine intensive blaue Färbung, deren Absorptionsmaximum bei 620 mμ lag.

Ozonisierung von XV

900 mg Substanz wurden in 18 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 4 Stdn. ozonisiert. Die Ozonidlösung wurde 2 Stdn. mit Wasser auf 80° erwärmt, die wäßrige Schicht mit 500 mg Dimedon versetzt und einige Zeit weiter auf dem Wasserbad erwärmt. Es wurden 74,6 mg Formal-dimedon erhalten (23% d. Th.) Schmp. 189° (keine Depression mit einem authentischen Präparat). Eine weitere Probe der Substanz wurde in der gleichen Weise ozonisiert, mit Wasser zersetzt und die wäßrige Schicht erschöpfend ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde mit wäßriger Chromsäure oxydiert und die Lösung wie üblich auf Geronsäure aufgearbeitet. Die Geronsäure konnte als Semicarbazon vom Schmp. 163° isoliert werden. (Mischschmp. mit Geronsäure-semicarbazon 163—164°).

C_{19}-Aldehyd (XVI)

700 mg C_{19}-Vinyläther (XV) wurden in 16 ccm Alkohol gelöst, die Lösung mit 1,6 ccm 10-proc. Schwefelsäure versetzt und 45 Min. auf dem Wasserbade unter Stickstoff erwärmt. Dann wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sie hinterließ ein rotes Öl (0,6 g). Dieses wurde in 7,5 ccm Alkohol und 0,75 ccm Eisessig mit 0,5 g Girard-P 1 Std. gekocht, darauf mit Wasser versetzt und mit Äther 2-mal extrahiert; (200 mg Ätherrückstand). Die wäßrige Schicht wurde bis zum $p_H = 1$ angesäuert und nach 1 Std. Stehen bei Zimmertemperatur mit Äther ausgeschüttelt. Der neutral gewaschene Ätherauszug wurde eingedampft und der Rückstand in Petroläther an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Äther-Petroläther-Gemisch 1:10 konnten 200 mg eines orangen Öls, das mit Antimontrichlorid eine Rotfärbung gab, isoliert werden. Diese Substanz erwärmte man in 2 ccm Alkohol mit 0,2 g Phenylsemicarbazid unter Zusatz von 3 Tropfen Eisessig eine Std. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten ließen sich nur sehr wenig Kristalle erhalten. Die Mutterlauge wurde mit Wasser und Petroläther versetzt und die Petrolätherlösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Petroläther/Äther (10:1).

1. Fraktion: wenig Öl (violette Carr-Price-Reaktion).
2. Fraktion: ergab beim Einengen hellgelbe Kristalle, die zur Analyse mit Alkohol ausgekocht wurden; Schmp. 239°. Mit Antimontrichlorid in Chloroform gaben die Kristalle Rotfärbung.

$C_{26}H_{33}ON_3$ (403,55) Ber. C 77,38 H 8,24
Gef. » 76,98 » 8,10

UV.-Max.: $\lambda = 275$ mμ ($\varepsilon = 14000$)
$\lambda = 359$ mμ ($\varepsilon = 40000$).

Allylumlagerung (XIV → XVII)

40 g Dioläther (XIV) wurden in 800 ccm Alkohol gelöst und mit 200 ccm 5-proc. Schwefelsäure versetzt. Durch Probenentnahme wurde die Allylumlagerung im Beckman-Spektrophotometer verfolgt. Je nach herrschender Zimmertemperatur

war die Umlagerung nach 36—40 Stdn. beendet. Die Lösung wurde dann mit dem dreifachen Volumen Wasser versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieb ein zähes gelbes Öl, das nicht kristallisierte.

UV-Maximum: $\lambda = 233$ mμ ($\varepsilon = 15500$).

Diolather XVIII

40 g Allyl-Umlagerungsprodukt wurden in 200 ccm Methanol gelöst und mit 20 g 4-proc. Platinkohle über Nacht stehen gelassen. Die Kohle wurde dann abgesaugt und mit weiteren 150 ccm Methanol ausgewaschen. Die Lösung wurde nun mit 4 g Chinolin versetzt und mit 4 g Palladium/Kohle (4-proc.) bis zur Aufnahme von einem Mol Wasserstoff hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wurde die Lösung mit Wasser und Äther versetzt, worauf das ölige Hydrierungsprodukt ausgeäthert, mit verd. Schwefelsäure und Wasser neutral gewaschen wurde. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers blieb ein viskoses gelbes Öl zurück.

UV.-Max.: $\lambda = 242$ mμ ($\varepsilon = 11000$).

C_{19}-*Vinyläther* (XIX)

1. Zu 48 g Phosphoroxychlorid in 160 ccm Toluol und 160 ccm Pyridin wurden 40 g Diolather (XVIII) in 160 ccm Toluol gegeben. Die Mischung erwärmte sich und man erhitzte noch 45 Min. auf 90—95°. Nach dem Erkalten wurde auf Eis gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an einer Säule mit Aluminiumoxyd (5× 40 cm) aufgetrennt. Mit Petroläther ließen sich 12 g Öl eluieren (XIX) und mit Petroläther/Aceton 100:1 weitere 8 g eines rötlichen Öls (XIXa).

2. 40 g Diolather XVIII wurden in 250 ccm Toluol gelöst und in der Siedehitze bei absteigendem Kühler mit einer Lösung von 400 mg Toluolsulfosäure in heißem Toluol versetzt. Die Lösung siedete sofort heftiger und färbte sich braunrot, während Wasser azeotrop abdestillierte. Es wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Bicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingeengt. Das Konzentrat wurde mit Petroläther verdünnt und durch Aluminiumoxyd filtriert (100 g). Das Filtrat wurde i. V. eingedampft und ohne weitere Reinigung zur Spaltung angesetzt (31 g).

C_{19}-*Aldehyd* XX

Die bei 1 mit Petroläther eluierten Anteile oder das Rohprodukt aus 2 wurden in der 20-fachen Menge Alkohol gelöst und mit der gleichen Menge 20-proc. Schwefelsäure versetzt, ausgeäthert, neutral gewaschen, getrocknet und die Ätherlösung i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Der Aldehyd blieb beim Eluieren mit Petroläther in der Säule zurück, während Nebenprodukte in das Filtrat wanderten. Der Aldehyd wurde nun mit 1% Aceton-Zusatz eluiert. Aus 31 g Vinyläther (aus 2) wurden so 24 g eines bräunlichen Öls erhalten. Der Aldehyd zeigte ein UV-Max. bei 328 mμ.

Phenylsemicarbazon. 0,5 g Öl wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 400 mg Phenylsemicarbazid unter Zusatz von einigen Tropfen Eisessig 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten schieden sich sofort gelbe Kristalle ab, die zweimal aus Alkohol umkristallisiert wurden. Schmp. 218—219°. Mit $SbCl_3$ Gelbfärbung.

UV.-Max. 333, 347 mμ ($\varepsilon = 80000, 74000$).

$C_{26}H_{35}ON_3$ (405,57)	Ber.	C 76,99	H 8,70	N 10,33
	Gef.	» 76,94	» 8,74	» 9,92

Aldehyd XXa

Der Vinyläther aus 1, der fester absorbiert wurde, gab bei der gleichen Behandlung wie XIX bei der Chromatographie ebenfalls einen Aldehyd, der erst mit Aceton/Petroläther eluiert werden konnte. Mit Antimontrichlorid Blaufärbung.

UV.-Max.: 410 mμ.

Phenylsemicarbazon. 0,5 g Öl in 5 ccm Alkohol mit 0,4 g Phenylsemicarbazid und etwas Eisessig wurde 1 Std. zum Sieden erhitzt. Schon in der Siedehitze schieden sich dunkelgelbe Kristalle ab. Die aus Alkohol umkristallisierten Nadeln schmolzen von 199—200°. Sie waren wesentlich schwerer löslich als die bei XX. Mit $SbCl_3$ Blaufärbung.

UV.-Max.: λ max. = 392 mμ und 413 mμ.

$C_{26}H_{33}ON_3$ (403,55)	Ber.	C 77,38	H 8,24	N 10,41
	Gef.	» 76,60	» 8,24	» 10,48

C_{40}-Acetylen-diol (XXI)

Aus 6 g Magnesium und 20 ccm Äthylbromid wurde eine Grignardlösung bereitet, die man wie üblich in Acetylen-dimagnesiumbromid überführte[6,11]. 23 g C_{19}-Aldehyd (XX) wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und mit 30 ccm Acetylen-dimagnesiumbromid 12 Stdn. geschüttelt, zweckmäßig in einer dunklen Flasche. Darauf wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ccm Petroläther gelöst und 10 mal mit je 50 ccm 98-proc. Methanol (das vorher mit Petroläther gesättigt war) ausgeschüttelt. Die vereinigten Methanolauszüge wurden mit 50 ccm Petroläther ausgeschüttelt, darauf mit Äther und Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 16 g eines sehr zähen Öles zurück, mit einem UV.-Max. bei 280 mμ (ε = 25500). Bei nochmaliger Verteilung zwischen Petroläther und 90-proc. Methanol stieg die Extinktion auf 59000.

9,9'-Dehydro-β-carotin (XXII)

16 g Diol (XXI) wurden in 150 ccm Toluol gelöst und in der Siedehitze mit 300 mg Toluolsulfosäure in heißem Toluol versetzt. Unter heftigem Aufsieden setzte sofort die Wasserabspaltung unter Rotfärbung ein. Es wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde gut mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und vorsichtig bei maximal 50° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd in einer Säule von 5 × 50 cm chromatographiert. Mit steigenden Mengen Benzolzusatz wurde entwickelt, wobei ein gelber Vorlauf eluiert wurde. Nach Abtrennung von mißfarbenen Polymerisaten im oberen Teil der Säule wurde die orange gefärbte Hauptzone mit Petroläther/Alkohol eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verblieben 2 g eines roten Öles, die in Schwefelkohlenstoff aufgenommen und mit Alkohol versetzt wurden. Nachdem ein Teil des Schwefelkohlenstoffs i. V. verdampft worden war, schieden sich hellrote Kristalle ab (900 mg). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol wurden metallisch glänzende rote Blättchen vom Schmp. 155—156° erhalten (evakuiertes Röhrchen)[19]. Mit $SbCl_3$ zunächst grün, erst sehr langsam blau.

UV.-Max.: 433, 458 mμ (in Hexan)
442, 470 mμ (in Benzol)
460, 490 mμ (in CS_2).

$C_{40}H_{54}$ (534,84)	Ber.	C 89,82	H 10,18
	Gef.	» 89,94	» 9,76

[19]) Das zuerst erhaltene Präparat schmolz konstant bei 147° und enthielt anscheinend noch geringe Mengen des nur schwierig durch Kristallisation abtrennbaren C_{40}-Kohlenwasserstoffs der „a-Reihe" (XXIIa, s. weiter unten).

Perhydrierung: 14,256 mg Substanz wurden mit 150 mg Pt/SiO_2 (17-proc.) in 4 ccm Eisessig/Cyclohexan (1:1) hydriert.

Ber. 7,17 ccm H_2. Gef. 6,92 ccm H_2 = 11,58 F

β-*Carotin*

220 mg 9,9′-Dehydro-β-carotin wurden in 15 ccm Benzol gelöst und mit 200 mg Pt/SiO_2 und 300 mg Pt/C 12 Stdn. stehengelassen. Dann wurde abgesaugt, mit 15 ccm Benzol gewaschen und unter Zusatz von 15 mg Chinolin mit 600 mg Roche-Katalysator ($Pd/CaCO_3$) partiell hydriert. Innerhalb von 20 Min. wurde ein Mol H_2 aufgenommen. Das Spektrum zeigte nur ein Hauptmaximum bei 450 mμ und ein sehr hohes *cis*-Max. bei 340 mμ. Der Katalysator wurde abgesaugt und ein Drittel der Lösung bei 0° auf 4—5 ccm eingeengt. Dieser Anteil wurde mit 12 ccm Methanol versetzt, worauf nach einiger Zeit die Abscheidung von dunkelroten Kristallen begann. Die Kristallisation wurde durch Stehen im Eisschrank vervollständigt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol schmolzen die Kristalle bei 150°. Das Spektrum zeigte das Vorliegen von 9,9′-mono-*cis*-β-Carotin an. Ausbeute 30 mg.

UV.-Max.: 338, 449, 477 mμ (in Hexan).

$C_{40}H_{56}$ (536,85)	Ber. C 89,49	H 10,52
	Gef. » 89,34	» 10,40

Eine Probe wurde in Hexan mit 2-proc. Jod isomerisiert. Das *cis*-Max. wurde weitgehend abgebaut, während gleichzeitig die Hauptabsorption verstärkt wurde. Aus 5 mg *cis*-Krystallen wurde nach Chromatographie an Aluminiumoxyd eine breite Zone von *trans*-β-Carotin erhalten, die mit Petroläther/Alkohol eluiert wurde. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden aus Benzol/Methanol etwa 1,5 mg rote Kristalle erhalten, die nach abermaligem Umkristallisieren einen Schmp. von 178° zeigten. Das Spektrum war mit dem des natürlichen β-Carotins identisch. Eine weitere Probe des *cis*-β-Carotins wurde nach 36 Stdn. Stehen nochmals gemessen: Die Lösung zeigte wiederum den Abbau des *cis*-Gipfel bei 340 mμ, während die Extinktion bei 450 mμ stark angestiegen war. 1 mg *cis*-β-Carotin und 1 mg *trans*-β-Carotin wurden in Hexan gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Beim Entwickeln mit Petroläther/Benzol 20:1 trennte sich das *cis*-β-Carotin sofort als gelborange Zone ab und ging in das Filtrat über.

trans-β-*Carotin*

Die restlichen zwei Drittel der Hydrierungslösung wurden mit Hexan verdünnt und mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Dann wurde auf 400 ccm aufgefüllt und in Portionen von je 100 ccm mit je 700 γ Jod in 1 ccm Hexan 1 Std. stehengelassen. Darauf wurde sofort an 4 Säulen mit Aluminiumoxyd (Akt.-Stufe I bis II) chromatographiert. Die orangen Zonen von *trans*-β-Carotin, die sich nach dem Entwickeln mit Petroläther/Benzol 10:1 ausgebildet hatten, wurden vereinigt und mit Petroläther/Alkohol eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. V. bei tiefer Temperatur hinterblieb ein bereits kristalliner Rückstand, der aus Benzol/Methanol mehrmals umkristallisiert wurde. Die violettroten Blättchen schmolzen im evakuierten Röhrchen bei 179 bis 180° und zeigten mit natürlichem *trans*-β-Carotin (Schmp. 178°) keine Depression.

UV.-Max.: λ max. = 452, 480 mμ (in Hexan).

Die bei der Isomerisierung angefallenen *cis*-Isomeren gaben bei erneuter Isomerisierung mit Jod eine weitere Menge reines *trans*-β-Carotin. Außerdem konnte durch nochmalige Chromatographie der Mutterlaugen die Ausbeute vergrößert werden. Gesamtausbeute 50 mg reines *trans*-β-Carotin.

$C_{40}H_{56}$ (536,85) Ber. C 89,49 H 10,52
Gef. » 89,45 » 10,53

C_{40}-*Carotinoid* XXIIIa

Der Aldehyd XXa wurde in der gleichen Weise mit Acetylen-dimagnesiumbromid kondensiert. Beim Verteilen zwischen Petroläther und Methanol wurde hier ein Diol (XXIa) erhalten mit Maxima bei 335, 348, 365 mμ. Dieses Diol wurde wie XXI mit Toluolsulfosäure einer Wasserabspaltung unterworfen. Die Chromatographie an Aluminiumoxyd führte zu einem Produkt, aus dem mit CS_2/Alkohol dunkel braunrote Kristalle erhalten wurden. Umkristallisiert aus Benzol/Methanol schmolzen die Kristalle bei 174° (XXIIIa).

Das ölige Rohprodukt der obigen Kohlenwasserstoffe (200 mg) wurde mit dem Roche-Katalysator hydriert bis zur Aufnahme von 0,7 Mol H_2. Nach Chromatographie wurde hieraus ein Produkt erhalten, das aus Benzol/Methanol in dunkelroten Kristallen anfiel (XXIIIa).

UV.-Max.: 468 mμ.

Der Deutschen Hoffmann-La Roche A. G., Grenzach, danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft dankt der eine von uns (H. H. I.) für die Beschaffung eines Beckman-Spektrophotometers.

Die Prüfung unseres synthetischen β-Carotins auf Vitamin-A-Wirkung wurde freundlicherweise von der Firma F. Hoffmann-La Roche, Basel, nach der Methode von Gridgeman durchgeführt. Das synthetische Präparat war voll wirksam (untersuchte Dosis 1,5 I.E und 2,5 I.E.); der mittlere Wert für 1 g betrug $1{,}97 \cdot 10^6$ I.E., der obere Grenzwert lag bei $2{,}52 \cdot 10^6$ I.E. und der untere bei $1{,}59 \cdot 10^6$ I.E.

H. H. I.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XVI[1])

Eine weitere Synthese des β-Carotins

Von *Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer* und *Franz Westphal*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 1. Juli 1950)

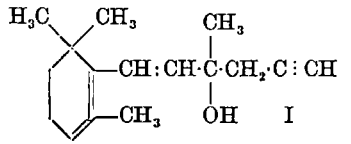
In der XI., XIII. und XV. Mitteilung[2]) gaben wir unsere erste und in der XII. und XIV. Mitteilung[3]) unsere zweite Totalsynthese des β-Carotins bekannt. Unserer dritten Synthese liegt wiederum

[1]) XV. Mitteil., H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert und H. Pommer, A. **570**, 54 (1950).

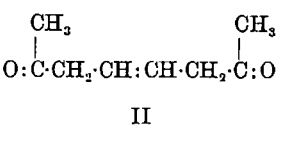
[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram und H. Pommer, Chemiker-Ztg. **74**, 285 (1950); Abhandl. d. Braunschw. Wiss. Ges., Band II, S. 75 (1950); vgl. auch [1]).

[3]) H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, Chemiker-Ztg. **74**, 309 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, A. **569**, 237 (1950)

die Zerlegung der β-Carotin-Molekel in die Teilstücke $C_{16}+C_8+C_{16}$ zu Grunde. Als C_{16}-Komponente verwendeten wir die β-C_{16}-Oxyäthinylverbindung (I)[4]).



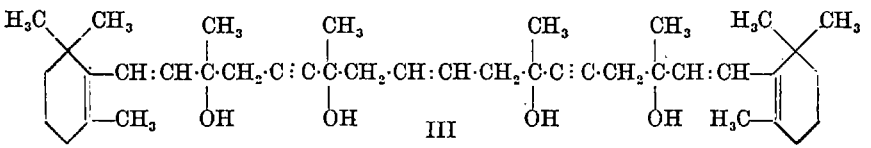
I



II

Diese (I) überführten wir durch Ersatz der beiden aktiven Wasserstoffatome gegen den Rest —MgBr in eine metallorganische Verbindung und kondensierten zwei Mole mit einem Mol Octen-4-dion-(2,7) (II)[5]).

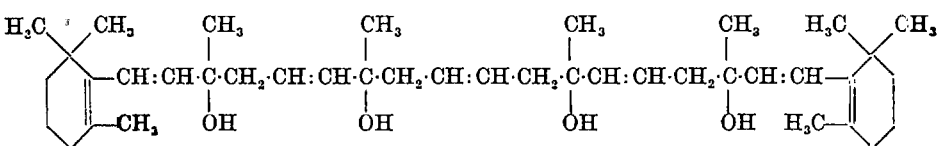
Als Reaktionsprodukt erhielten wir ein öliges β-C_{40}-Diin-tetrol $C_{40}H_{60}O_4$ (III). Diese Kondensation gelang in 60- bis 70-proc. Ausbeute, wenn dafür gesorgt wurde, daß das zur überschüssigen metallorganischen Verbindung I zugetropfte Octen-4-dion-(2,7) (II) sofort in Reaktion trat. Um dieses zu erreichen, haben wir die magnesiumorganische Verbindung in Toluol auf 50 bis 60° erwärmt und dann das Octendion, ebenfalls in Toluollösung, zugefügt.



III

Nur sehr ungenügend konnten wir die Kondensation zu III erreichen, wenn wir das Magnesium gegen Lithium ersetzten. Diese Befunde sind wohl so zu erklären, daß das Octen-4-dion-(2,7) durch das Lithiumalkoholat in stärkerem Maße entweder enolisiert wird oder eine Selbstkondensation eingeht.

An die beiden Acetylenbindungen im β-C_{40}-Diin-tetrol (III) konnten wir mit Hilfe eines mit Chinolin vergifteten Palladium-Katalysators zwei Mole Wasserstoff anlagern. Es war vorteilhaft, III vor der partiellen Hydrierung durch kurzes Behandeln mit Platinkohle von Katalysatorgiften zu befreien. Längere Behandlungsdauer mit Platinkohle empfiehlt sich nicht, da es dann zu einer Veränderung des Moleküls zu kommen scheint.

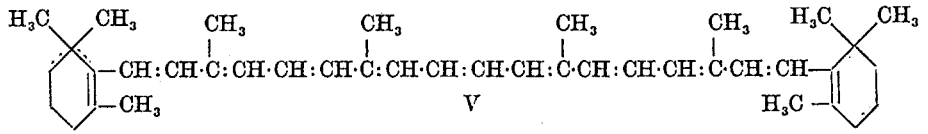


IV

[4]) Schweizer Patent 258514, Hoffmann-La Roche, Basel vom 16. 5. 1949.
[5]) P. Karrer und C. H. Eugster, Helv. 32, 1934 (1949).

Das so erhaltene β-C_{40}-Tetrol (IV) wurde zur 4-fachen Wasserabspaltung in siedendem Toluol mit p-Toluolsulfosäure behandelt. Wir fanden, daß es dabei nicht unwesentlich zu sein scheint, die Konzentration der p-Toluolsulfosäure im Moment des Einsetzens der Reaktion genügend groß zu halten. Im anderen Falle treten Nebenprodukte in den Vordergrund bzw. findet nur unvollständige Wasserabspaltung statt. Nach Verteilung zwischen Petroläther/Toluol und 90-proc. Methanol wurde die Epiphase an Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus einer Zone dieses Chromatogramms konnte reines *trans*-β-Carotin (V) isoliert werden. Nach Umkristallisieren aus Petroläther/Alkohol bildete es glitzernde, dunkelrote, fast violette Blättchen, die bei 177—178° (unkorr.) schmolzen.

Der Mischschmp. mit natürlichem β-Carotin lag ebenfalls bei 177—178° (unkorr.). Das Absorptionsspektrum in Petroläther zeigte Maxima bei 452—453 mμ und bei 479—480 mμ[6]).



V

Beschreibung der Versuche

Darstellung des β-C_{40}-Diin-tetrols (III)

Zu einer Lösung von Äthyl-magnesiumbromid in abs. Toluol (377 mg Magnesium = 90 Proc. der ber. Menge enthaltend) wurden unter Rühren innerhalb 10 Min. 2 g der β-C_{15}-Oxyäthinyl-verbindung (I) in 50 ccm abs. Toluol gelöst zugetropft. Danach wurde noch 1 Std. auf 70° Badtemperatur erwärmt. Zu dieser Lösung fügten wir bei 50 bis 60° innerhalb 5 bis 10 Min. 400 mg Octen-4-dion-(2,7) (II), gelöst in einem Gemisch von 25 ccm abs. Äther und 25 ccm abs. Toluol, zu. Dann wurde noch 45 Min. auf gleicher Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen haben wir die gelblich trübe Lösung mit 10-proc. Phosphorsäure und Eis zersetzt, die etwas trübe Toluollösung abgetrennt und die phosphorsaure wäßrige Schicht noch 3-mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 2-mal mit je 30 ccm wäßriger Bicarbonatlösung und 2-mal mit je 40 ccm dest. Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. V. verdunstet. Der Rückstand bestand aus einem hellgelben zähen Öl, das 1 Std. im Hochvak. bei 50° getrocknet und dann in Petroläther, dem 20 bis 30 Proc. Äther zugesetzt war, aufgenommen wurde. Diese Lösung wurde an Aluminiumoxyd (Säule 2×60 cm) chromatographiert (Akt. nach Brockmann III[7]). Nach dem Aufziehen wurde solange mit Äther eluiert, bis mit Antimontrichlorid in Chloroform keine Färbung mehr erkennbar war. Dann haben wir weiter mit Methanol eluiert. Aus diesem Eluat konnten 1,2 g eines fast farblosen, sehr zähen Öles erhalten werden, das das gesuchte β-C_{40}-Diintetrol (III) darstellte. III hält hartnäckig Wasser zurück, es wurde daher mit 50 ccm abs. Alkohol versetzt, i. V. eingedunstet und noch 1 Std. im Hochvak. bei 50° getrocknet, Ausbeute 69 Proc. Mit Antimontrichlorid in Chloroform zeigte sich eine grüne, schnell in ein beständiges dunkles Blau übergehende Färbung.

Akt. H Gef. 3,9 bei 20°.

(Nach sechsstündigem Trocknen im Hochvak. bei 50°.)

[6]) Gemessen mit einem Beckman-Spektrophotometer, Type DU.

[7]) H. Brockmann und H. Schodder, Ber. **74**, 73 (1941).

Partielle Anlagerung von Wasserstoff an III zum β-C_{40}-Tetrol (IV)

1,2 g β-C_{40}-Diin-tetrol (III) wurden in 50 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 600 mg 4-proc. Platinkohle versetzt. Nach 5 Min. wurde abfiltriert und dem Filtrat wurden 300 mg eines mit Chinolin vergifteten Palladium-Katalysators zugesetzt. Bei der Hydrierung wurden bis zum Stillstand innerhalb 90 Min. etwa 90 Proc. der ber. Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Filtration wurde der Alkohol i. V. verdampft, der Rückstand in 100 ccm Äther aufgenommen und zur Entfernung des Chinolins 2-mal mit je 30 ccm 10-proc. Phosphorsäure und 2-mal mit je 40 ccm dest. Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen der ätherischen Lösung über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels blieb 1 g eines fast festen, farblosen Öles (IV) zurück. Mit Antimontrichlorid in Chloroform zeigte sich eine sofortige sehr beständige, helle Blaufärbung.

Wasserabspaltung aus IV zum β-Carotin (V)

Das vorstehend erhaltene 1 g Öl wurde in 150 ccm abs. Toluol gelöst und am Steigrohr unter Durchleiten eines kräftigen Stickstoffstromes zum Sieden erhitzt. Zu der siedenden Lösung wurden möglichst schnell 200 mg p-Toluolsulfosäure zugesetzt. Dabei trat Aufsieden ein und es erfolgte ein schneller Farbumschlag nach Rot. Nach 1 Min. zeigte sich ein grüner Oberflächenglanz, und gleichzeitig vertiefte sich die Farbe immer mehr, um schließlich tief dunkelrot zu werden. Nach 10 Min. Sieden wurde schnell abgekühlt, der Lösung wurden 200 ccm Petroläther zugesetzt, und dann wurde 3-mal mit je 200 ccm 90-proc. Methanol ausgeschüttelt. Die tiefrote Epiphase haben wir dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. V. wurde das gelbrote Öl in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd (Akt. I—II) chromatographiert. Beim Entwickeln des Chromatogramms durch Zusatz von 15 Proc. Benzol zum Petroläther konnten 4 Hauptzonen beobachtet werden.

Aus der 3. hellroten Zone konnten nach nochmaliger Reinigung im Durchlaufchromatogramm (Aluminiumoxyd Akt. IV, Petroläther als Eluierungsmittel) durch Lösen des resultierenden roten Öles in Schwefelkohlenstoff, Zugabe von Alkohol und Einengen 5 mg roter Kristalle erhalten werden. Nach Umkristallisieren aus Petroläther/Alkohol zeigten sich glitzernde, dunkelrote Blättchen, die bei 177—178° (u-korr.) schmolzen und beim Mischschmelzpunkt mit natürlichem β-Carotin keine Depression erfuhren.

Das Absorptionsspektrum zeigte Maxima in Petroläther bei

$$452—453\ m\mu,\ \varepsilon = 156000$$
$$479—480\ m\mu,\ \varepsilon = 138000.$$

Alle Operationen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt.

Der Firma Hoffmann-La Roche haben wir für die Überlassung von β-Ionon zu danken.

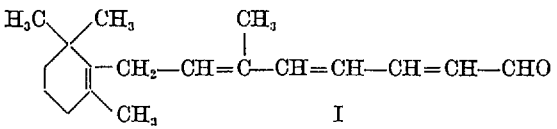
Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XVII[1]

Über ein neues Spaltstück zur Charakterisierung von Carotinoid-Verbindungen

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann* und *Gerhard Linhoff*

(Eingelaufen am 22. Juli 1950)

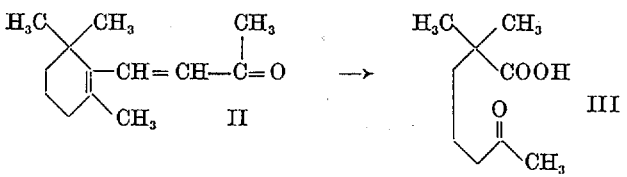
Vor kurzem berichteten wir über die Synthese des 7,7'-Bis-desmethyl-β-carotins[2]). Als Ausgangsmaterial benutzten wir einen Aldehyd mit 18 C-Atomen, dem wir Konstitution (I) zuordneten.



I

Diese Strukturformel steht in Einklang mit der des sog. β-C_{14}-Aldehyds IVb. Außerdem sprechen die UV.-Spektren verschiedener kristallisierter Derivate für die Formel I. Eine weitere Bestätigung lieferte nun der Ozonabbau.

Das charakteristische Spaltstück beim Ozonabbau von Carotinoiden ist die Geronsäure (III), die sich aus allen Verbindungen mit einem β-Jononring (z. B. II) bildet[3]):

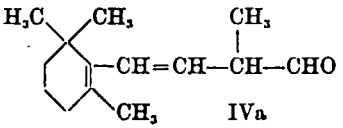


II III

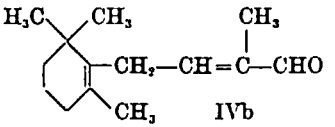
Die Isolierung dieser Keto-säure galt bisher immer als Beweis für das Vorhandensein eines β-Jononringes sowie für die Lage der beiden ersten Doppelbindungen.

Kürzlich wurde die Ozonisierung des β-C_{14}-Aldehyds von Milas[4]) beschrieben. Die von ihm angegebene Konstitution (IVa) stand im Gegensatz zur Formulierung anderer Autoren[5]), wobei die Auffindung von Geronsäure von Milas als Beweis für seine Auffassung angesehen wurde.

[1]) XVI. Mitt. A. **570**, 69 (1950).
[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. G. Rummert, A. **569**, 226 (1950).
[3]) P. Karrer u. Mitarb., Helv. **14**, 1035 (1931).
[4]) N. A. Milas u. Mitarb., Am. Soc. **70**, 1584 (1948).
[5]) J. Heilbron, Chem. Soc. **1942**, 727; O. Isler, Helv. **30**, 1911 (1947); H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, A. **561**, 26 (1948).

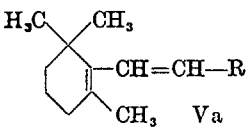


IVa

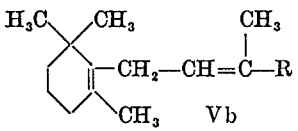


IVb

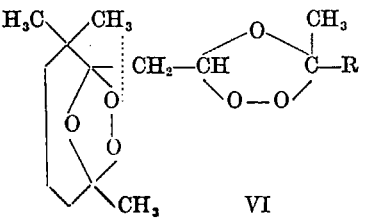
Wir konnten nun eindeutig feststellen, daß man bei der Ozonisierung von Verbindungen der Konstitution IVb ebenfalls Geronsäure in geringer Ausbeute je nach den angewandten Versuchsbedingungen erhält. Sowohl der β-C_{14}-Aldehyd als auch der C_{18}-Aldehyd (I) ergaben die Säure III, die als Semicarbazon identifiziert wurde. Offenbar ist also die Isolierung von III grundsätzlich nur für die Ringstruktur beweisend. Sowohl Substanzen vom Typus Va als auch Vb geben Geronsäure.



Va



Vb



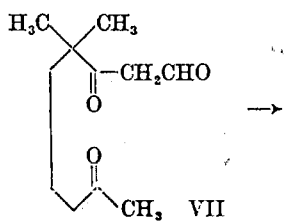
VI

Die Bildung von Geronsäure aus Verbindungen vom Typus Vb läßt sich dahingehend deuten, daß beim primär entstehenden Ozonid (VI) durch weitere Einwirkung von Ozon die ganze Seitenkette aboxydiert wird.

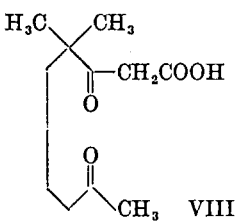
Derartige Erscheinungen sind keineswegs neu. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Ausbeute an III bei längerer Ozonisierung ansteigt.

Für die Unterscheidung zwischen Verbindungen vom Typus Va und Vb mußte daher ein anderes Spaltstück herangezogen werden.

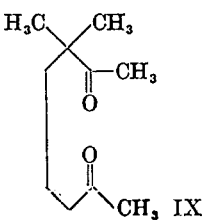
Betrachten wir noch einmal die Ozonisierung am Beispiel des C_{14}-Aldehyds (IVb); theoretisch müßte der Abbau folgenden Verlauf nehmen:



VII



VIII



IX

Der Diketo-aldehyd VII wird zur Säure oxydiert, welche als β-Ketosäure Kohlendioxyd abspaltet und in das 3,3-Dimethyl-octandion-2,7 übergeht. In der Tat konnten wir bei der Ozoni-

sierung von β-C_{14}-Aldehyd bei Anwendung geeigneter Versuchsbedingungen dieses Diketon fassen. Zur Charakterisierung wurde das gut kristallisierende Bis-dinitrophenylhydrazon herangezogen. Auch bei dem eingangs angeführten C_{18}-Aldehyd (I) gelang die Isolierung dieses Spaltstückes. Es ist also nunmehr möglich, zwischen Verbindungen der Struktur Va und Vb zu unterscheiden.

Da in letzter Zeit bei Synthesen in der Carotinoid-Reihe[6]) des öfteren Substanzen mit der Konstitution Vb verwandt wurden, dürfte dieses Diketon (IX) von Interesse sein.

Beschreibung der Versuche

Die verwandten Aldehyde, der β-C_{14}-Aldehyd und der β-C_{18}-Aldehyd, waren reine, im Hochvakuum destillierte Präparate.

Ozonisierung von β-C_{14}-Aldehyd

Es wurde eine Ozonisierungsanlage benutzt, die einen 3,6-proc. Ozonstrom erzeugte, und bei einer Strömungsgeschwindigkeit von etwa 4500 ccm/Std. gearbeitet.

3 g C_{14}-Aldehyd wurden in 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Eiskühlung 6 Stdn. ozonisiert. Darauf dampfte man das Lösungsmittel i. V. ab und erwärmte den Rückstand 1 Std. auf dem Wasserbad mit 50 ccm Wasser. Dann wurde erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Nach Lösen des Rückstandes (2,6 g) in Äther und mehrmaligem Ausschütteln mit Natriumbicarbonat wurde die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 1,5 g Öl, das mit 2 g Dinitrophenylhydrazin in 100 ccm Alkohol und 2 ccm Salzsäure 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt wurde. Schon in der Siedehitze begann die Abscheidung von Kristallen. Nach dem Erkalten wurde die etwas klebrige Masse mit Äthanol ausgekocht und der gelbbraune Rückstand zweimal aus Butanol umkristallisiert. Die Substanz schmolz bei 176°; Ausbeute an Rohprodukt 616 mg.

$C_{22}H_{26}O_8N_8$	Ber.	C 49,80	H 4,94	N 21,13
	Gef.	» 49,82	» 4,95	» 20,92

Die Bicarbonatauszüge wurden mit Phosphorsäure angesäuert und ausgeäthert und der Ätherrückstand (0,8 g) in 10 ccm Wasser gelöst, mit 1 g Semicarbazidhydrochlorid und 1 g Natriumacetat 12 Stdn. stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle gaben nach dem Umkristallisieren aus Methanol keine Depression im Schmp. mit einem authentischen Geronsäure-semicarbazon-Präparat; Ausbeute 75 mg.

Aus 3 g β-Jonon erhielt man unter den gleichen Bedingungen 836 mg Geronsäure-semicarbazon, während der hierbei anfallende Neutralteil kein definiertes Dinitrophenylhydrazon gab.

Ozonisierung von C_{14}-Aldehyd nach P. Karrer[2])

1 g Aldehyd in 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde zunächst $2^1/_2$ Stdn. ozonisiert und nach Zusatz von 20 ccm Eisessig weitere $5^1/_2$ Stdn. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 80 mg Geronsäure-semicarbazon erhalten.

---

[6]) H. H. Inhoffen u. F. Bohlmann, Fortschr. Chem. Forsch. 1, 175 (1949)

Ozonisierung von C_{18}-Aldehyd

2 g Aldehyd wurden in 40 ccm Essigester (über $CaCl_2$ dest.) unter Eiskühlung 10 Stdn. ozonisiert. Darauf wurde das Lösungsmittel vorsichtig i. V. bei Zimmertemp. abgedampft, der Rückstand zur Spaltung des Ozonids mit 80 ccm Wasser 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterließ 920 mg eines Öls, das in Äther mit Bicarbonat ausgeschüttelt wurde. Die neutral gewaschene Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft, wobei 330 mg Öl hinterblieben. Dieses Öl wurde mit einer Lösung von 500 mg Dinitrophenylhydrazin in 25 ccm Alkohol und 0,5 ccm HCl 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, die braune, noch etwas klebrige Kristallmasse mit Alkohol ausgekocht und die nunmehr gelbbraunen Kristalle (etwa 100 mg) dreimal aus Butanol umkristallisiert; Schmp. 173—175°. Mit dem Präparat aus C_{11}-Aldehyd ergab sich keine Schmelzpunktsdepression. Der saure Anteil lieferte eine kleine Menge Geronsäure-semicarbazon.

Über die Synthese und Spaltung der β-d-Glucoside der Menthol-Reihe*)

Von *Wilhelm Treibs* und *Inge Franke*

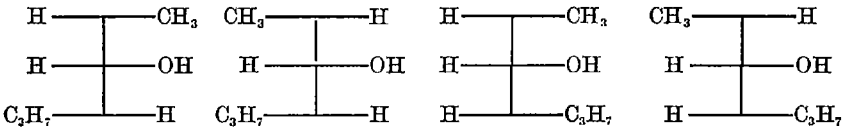
(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig)

Als wir vor mehreren Jahren die Synthese der Glucoside der Menthol-Reihe begannen, schwebte uns als Ziel der Untersuchung vor, durch Säure- und Ferment-Hydrolyse dieser Glucoside auf Grund der relativen Spaltungsgeschwindigkeiten Schlußfolgerungen auf den räumlichen Bau der vier stereoisomeren Menthole zu ziehen. In analoger Weise hatten bereits früher eine Reihe von Forschern versucht aus den relativen Reaktionsgeschwindigkeiten die Zuordnung der bekannten Menthole, bzw. ihrer Amine zu den möglichen räumlichen Formeln zu erzielen. Hierbei traten Widersprüche in den Ergebnissen der einzelnen Versuchsreihen auf, z. B. zwischen den relativen Acylierungsgeschwindigkeiten der Menthylamine und den relativen Veresterungsgeschwindigkeiten der entsprechenden Alkohole.

J. Read und W. Grubb[1]) stellten auf Grund der unterschiedlichen Veresterungsgeschwindigkeiten der Menthole, die sie durch sterische Hinderung erklärten, folgende sterische Reihe, mit von links nach rechts abnehmender Reaktionsbereitschaft auf, wobei die Isopropylgruppe in *cis*-Stellung (III und IV) auf die benachbarte Hydroxylgruppe einen hindernden, die Methylgruppe in *cis*-Stellung (I und III) dagegen einen fördernden Einfluß haben soll.

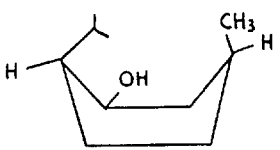
*) Doktordissertation Inge Franke, Leipzig 1950.

[1]) Chem. Soc. 1934 II, 2849.

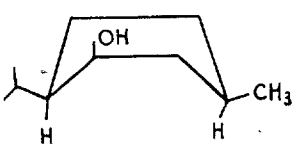


Die Richtigkeit dieser Zuordnung bestätigte W. Hückel[2]) durch experimentelle und polarimetrische Untersuchungen. Dagegen fand W. Treibs[3]), daß Methyl-magnesiumjodid mit dem Essigsäureester des Neo-isomenthols (III) schneller reagierte als mit den Acetaten der drei übrigen Menthole. Das gleiche war in der Reihe der stereoisomeren Pinocampheole beim Neo-iso-pinocampheol der Fall[4]).

Als wir versuchten, uns den Grad der sterischen Behinderung der Hydroxylgruppe bei den vier Mentholen an den gebräuchlichen Molekülmodellen, insbesondere dem Stuartmodell, zu verdeutlichen, kamen wir nicht zu den eindeutigen Ergebnissen der oben gewählten vereinfachenden Darstellungsweise als Molekülschnitte oder des Vergleiches der stärkst behinderten Wannenformen (Va). Zwar ist die Hydroxylgruppe in *cis*-Stellung stärker behindert als beim Menthol und Isomenthol, doch existiert auch für das Neomenthol und Neo-isomenthol eine zweite Wannenform (Vb), in der sie modellmäßig fast ebenso ungehindert ist.

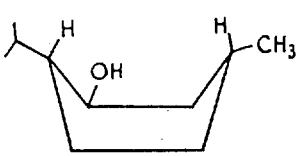


Va

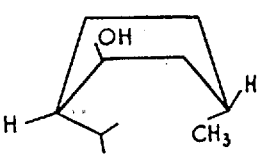


Vb

Dieser Zustand Vb geringster innerer Behinderung und Spannung wird auch als energieärmster Zustand der wahrscheinlichste sein. Andererseits wird beim Menthol und Isomenthol der tatsächliche Zustand aus dem gleichen Grund zwischen den Grenzformen VIa und VIb liegen.



VIa



VIb

[2]) A. **533**, 10 (1930), A. **537**, 121 (1939), A. **549**, 20 (1941/42), B. **72**, 1354 (1939).
[3]) A. **556**, 19 (1944).
[4]) W. Treibs, A. **556**, 21 (1944); H. Schmidt, B. **77**, 544 (1944).

Die Verhältnisse sind infolge des spannungsfreien Übergangs der vielen Zwischenformen nur am Modell selbst, nicht aber als Projektionen in die Zeichenebene zu verwirklichen. Wir haben daher zunächst auf eine Auswertung unserer Versuchsergebnisse auf Grund räumlicher Darstellungen verzichtet.

A. Synthese der stereoisomeren Tetracetyl-menthol-β-d-glucoside

Für das Menthol sind vier Stereoisomere (I bis IV) möglich. Die Theorie sieht für jedes dieser Stereoisomeren zwei optisch aktive Formen und eine racemische Form vor. In der Literatur sind bisher nur die Glucoside des d-Menthols und des l-Menthols (Ia und Ib) erwähnt. Da für das erstere keine Konstanten angegeben sind, ist ein Vergleich mit unserem entsprechenden Glucosid nicht möglich.

Zur Synthese der verschiedenen Menthol-β-d-glucoside standen uns teils Racemate, teils reine Antipoden von stereoisomeren Mentholen zur Verfügung. Aus d- und l-Menthol (Ia und Ib), aus d- und l-Isomenthol (IIa und IIb) und aus d-Neomenthol (IVa) stellten wir die entsprechenden Tetracetyl-β-d-glucoside (VIIa, VIIb, VIIIa, VIIIb, Xa) nach B. Helferich[5]) in Chloroform durch Umsetzung mit Acetobromglucose dar. Bei Verwendung von 2 Mol d- und l-Menthol (Ia und Ib), sowie von d- und l-Isomenthol (IIa und IIb) auf ein Mol Acetobromglucose wurden bereits in $^1/_4$ Stunde Ausbeuten bis zu 70 Proc. der Theorie erzielt. Dagegen reagierte d-Neomenthol (IVa) viel langsamer, die CO_2-Entwicklung erfolgte schwächer, das Reaktionsprodukt war erst nach mehreren Stunden bromfrei, die Ausbeute überschritt niemals 20 Proc. Unser Tetracetyl-l-menthol-β-d-glucosid (VIIb) stimmte in seinen Konstanten mit denen des gleichen Derivates von E. Fischer[6]) überein.

(Unser Präparat: Schmp. 131°, $[\alpha]_D^{10°} = -66{,}76°$ (9,5-proc. Lösung in Benzol); Präparat von E. Fischer: Schmp. 131—132°, $[\alpha]_D^{20°} = -66{,}38°$ (10-proc. Lösung in Benzol)).

Die Zerlegung racemischer Alkohole in ihre Antipoden durch Glucosidierung wurde zuerst von C. Neuberg[7]) ausgeführt. Das d-Menthol reagierte wesentlich schneller mit Acetobromglucose als das l-Menthol, da beim Glucosidieren des d,l-Menthols in Chloroform das noch nicht umgesetzte Menthol eine Drehung von $-2°$ zeigte. Unser Tetracetyl-d-menthol-β-d-glucosid (VIIb) schied sich aus Methanollösung zuerst aus, während das Tetracetyl-l-menthol-β-d-glucosid (VIIb) in den Mutterlaugen verblieb. Beide

[5]) B. Helferich, H. Rohr, B. Günther, H. **221**, 93 (1933).
[6]) B. **42**, 1465 (1909).
[7]) Naturw. **1928**, 392.

Diastereomere konnten durch wiederholtes Umkristallisieren rein erhalten werden. R. T. Williams[8]) fand analog bei der Verfütterung des d,l-Menthols und des d,l-Isomenthols an Kaninchen, daß die beiden d-Komponenten in höherem Procentsatz an Glucuronsäure gekuppelt und im Harn ausgeschieden werden als die l-Komponenten, daß sie also ebenfalls schneller reagieren.

Die gleiche geringe Neigung zum Umsatz mit Acetobromglucose wie das d-Neomenthol (IVa) zeigt auch sein Racemat, das d,l-Neomenthol. Das schwerer in Methanol lösliche Tetracetylglucosid der d-Komponente (Xa) ließ sich leicht durch Umkristallisieren von dem entsprechenden Derivat der l-Komponente (Xb) trennen und stimmte in allen seinen Konstanten völlig mit dem oben beschriebenen Tetracetylglucosid aus reinem d-Neomenthol überein.

Ähnlich träge verhielt sich auch das d,l-Neoisomenthol gegen Acetobromglucose, wenngleich es sich etwas schneller damit umsetzte als Neomenthol. Auch hier ließ sich das Tetracetyl-β-d-glucosid der d-Komponente (IXa) auf Grund schwererer Löslichkeit vom gleichen Derivat des l-Isomeren (IXb) trennen.

Die beschriebenen Glucosidierungen der stereoisomeren Menthole bestätigen die Ergebnisse der Veresterungsversuche von G. Vavon[9]) und J. Read[1]). Die Menthole der neo-Reihe reagieren ganz erheblich langsamer und mit viel schlechteren Ausbeuten mit Acetobromglucose als Menthol und Isomenthol, wobei die Umsetzungen des d- und des l-Neoisomenthols etwas schneller erfolgen als die des d- und des l-Neomenthols. Tab. I gibt die Kennzahlen

Tab. I

Konstanten der stereoisomeren Tetracetylmonthol-β-d-glucoside

Tetracetylglucosid vom	$[\alpha]_D$ in Chloroform	$[\alpha]_D$ in Benzol	Schmp. unkorr.	Kristallform
d-Menthol	+ 24,02	+ 14,96	171—172	Nadeln
l-Menthol	— 56,08	— 66,76	131	,,
d-Isomenthol	— 17,01	— 27,5	115—116	,,
l-Isomenthol	— 34,99	— 47,6	107	,,
d-Neomenthol	+ 7,42	— 9,43	143—145	,,
l-Neomenthol	— 20,39	— 29,77	127—128	,,
d-Neoisomenthol ..	— 5,62	— 11,57	133—134,5	,,
l-Neoisomenthol ..	— 32,65	— 38,3	99—101	Blättchen

der Tetracetyl-β-d-glucoside der acht optisch aktiven Menthole wieder. Die spec. Drehungen wurden vergleichsweise in Benzol

[8]) R. T. Williams, Biochem. J. **32**, 1849—55 (1938).
[9]) G. Vavon, A. Couderc, C. r. **179**, 405 (1924).

und Chloroform ausgeführt, wobei in Übereinstimmung mit dem Verhalten der freien Alkohole ihre Drehungsrichtung in Benzol etwas nach links verschoben ist.

B. Darstellung der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside aus den Tetracetylverbindungen

Aus den Tetracetylverbindungen (VII bis X) wurden die freien Menthol-β-d-glucoside (XI bis XIV) durch Umesterung in Methanollösung, die durch 1-proc. Natriummethylat katalysiert wurde, unter Abspaltung der vier Acetylreste als Essigsäuremethylester in Ausbeuten bis 80% erhalten[10]). Tab. II gibt die Kennzahlen der

Tab. II

Konstanten der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside

Glucosid vom	$[\alpha]_D$ in Alkohol	Schmp. unkorr.	Kristallform
d-Menthol	+ 28,80	139—140	Nadeln
l-Menthol	— 92,0	76	Blättchen
d-Isomenthol	— 31,19	144—145	Nadeln
l-Isomenthol	— 59,45	73— 74	,,
d-Neomenthol	+ 2,42	56— 57	,,
l-Neomenthol	— 42,84	60— 62	,,
d-Neoisomenthol ..	— 18,37	65	,,
l-Neoisomenthol ..	— 43,97	69— 71	Blättchen

freien Glucoside wieder. Schmelzpunkt und spezifische Drehung unseres l-Menthol-β-d-glucosids stimmen mit den Konstanten der gleichen Verbindung von E. Fischer[11]) überein.

(Unser Präparat: Schmp. 76° nach Sintern bei 68°, $[\alpha]_D^{18°} = -92{,}0°$ (8,5-proc. Lösung in Alkohol); Präparat von E. Fischer: Schmp. 75—76° nach Sintern bei 65°, $[\alpha]_D^{20°} = -93{,}0°$ und $-91{,}9°$ (10-proc. Lösung in Alkohol).)

Alle freien Glucoside kristallisieren mit einem Mol Kristallwasser, das sie bei erhöhter Temperatur abgeben und bei Zimmertemperatur ziemlich schnell wieder aufnehmen.

Vergleicht man die Kennzahlen der Glucoside des d- und l-Menthols und des d- und l-Isomenthols mit den Kennzahlen der entsprechenden Glucuronide[12]), [13]), so zeigen in beiden Reihen die Schmelzpunkte einen gleichsinnigen Verlauf. Die Drehungen sind bei den Glucuroniden gegenüber den entsprechenden Glucosiden etwas nach links verschoben (s. Tab. III).

[10]) G. Zemplén, E. Pacsu, B. **62**, 613 (1929).
[11]) B. **42**, 1465 (1909), B. **50**, 711 (1917).
[12]) H. Fischer, H. **70**, 262 (1910).
[13]) R. T. Williams, Biochem. J. **34**, 48 (1940).

Tab. III

β-d-Glucosid	Schmp.	$[\alpha]_D$ (Alkohol)	β-d-Glucuronid	Schmp.	$[\alpha]_D$ (Alkohol)
d-Menthol ..... (Nadeln)	139—140	+ 28,80	d-Menthol ..... (Blättchen)	120—122	+ 6,40
l-Menthol ..... (Blättchen)	76	— 92,0	l-Menthol ..... (Platten)	bis 110	— 104,6[12])
d-Isomenthol ... (Nadeln)	144—145	— 31,09	d-Isomenthol ... (Nadeln)	125—126	— 43,0
l-Isomenthol ... (Nadeln)	73— 74	— 59,45	l-Isomenthol ...	115	— 61,5[13])

C. Spaltung der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside

C. Neuberg[14]) spaltete das Glucosid des d,l-Menthols mittels Emulsins bei 37° und bestimmte den Grad der Hydrolyse quantitativ nach G. Bertrand[15]). Er stellte fest, daß das d-Menthol-β-d-glucosid schneller gespalten wird, da bei der Hydrolyse zunächst überwiegend d-Menthol und erst später l-Menthol entstand. Spaltungen des l-Menthol-β-d-glucosids führten E. Fischer[6]) und B. Helferich[5]) aus.

Wir können den Befund von C. Neuberg bestätigen, daß das β-d-Glucosid des d-Menthols (XIa) wesentlich schneller hydrolysiert wird als das l-Menthol-β-d-glucosid (XIb). Am schwierigsten von allen Diastereomeren wurde das d-Neo-isomenthol-β-d-glucosid gespalten (XIIIa). Legt man dessen procentuale Hydrolysengeschwindigkeit als Einheit zugrunde, so erhält man folgende Spaltungsreihe:

d-Menthol-β-d-glucosid	116
l-Neo-isomenthol-β-d-glucosid	35,7
l-Menthol-β-d-glucosid	24,1
l-Isomenthol-β-d-glucosid	20,7
l-Neomenthol-β-d-glucosid	16,7
d-Isomenthol-β-d-glucosid	13,7
d-Neomenthol-β-d-glucosid	3,4
d-Neo-isomenthol-β-d-glucosid	1

Die Unterschiede in den Spaltungsgeschwindigkeiten der beiden β-d-Glucoside der Antipoden des gleichen Menthols sind jeweils sehr beträchtlich. Am größten sind sie beim Neo-isomenthol und

[13]) Bei der Spaltung dieses Glucuronides mit Schwefelsäure konnte nur ein 67-proc. l-Isomenthol gewonnen werden. Das l-Isomenthol-glucuronid lag also nicht als optisch reine Verbindung vor.

[14]) C. Neuberg, K. P. Jakobsohn, J. Wagner, Fermentforschung, 10, 507 (1933).

[15]) Bull. 35, 1285 (1906).

beim Menthol. Abgesehen vom Glucosid des d-Menthols werden die Glucoside der l-Reihe bevorzugt angegriffen. Die gleiche Erfahrung machte P. Rosenthaler beim Mandelsäurenitril[16]).

Übersichtlicher werden die Verhältnisse, wenn man die Spaltungsgeschwindigkeiten der linksdrehenden sowie die der rechtsdrehenden stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside in gesonderten Reihen abnehmender Spaltungsgeschwindigkeit zusammenstellt:

d-Menthol-β-d-glucosid	l-Neo-isomenthol-β-d-glucosid
d-Isomenthol-β-d-glucosid	l-Menthol-β-d-glucosid
d-Neomenthol-β-d-glucosid	l-Isomenthol-β-d-glucosid
d-Neo-isomenthol-β-d-glucosid	l-Neomenthol-β-d-glucosid

Abgesehen von den l- und d-Neo-isomenthol-β-d-glucosiden, die aus der Reihe fallen, erhalten wir dieselbe Folge in beiden Reihen: Menthol, Isomenthol, Neomenthol, die auch mit dem Zuordnungsschema von J. Read übereinstimmt. Für das völlig abweichende Verhalten des l-Neo-isomenthol-β-d-glucosids, das sich dem Verhalten der Ester dieses Alkohols gegenüber Grignard-Reagenz anfügt, besteht vorerst noch keine Erklärungsmöglichkeit.

D. Salzsäurespaltung der freien stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside

Zur vergleichenden Ermittlung, ob die Säurehydrolyse der diastereomeren Menthol-β-d-glucoside zu einer ähnlichen Spaltungsreihe führen würde, wurden die freien acht Glucoside der Menthole unter gleichen äußeren Bedingungen mittels 0,5 n-Salzsäure bei 80° hydrolysiert. Die relativen Spaltungsgeschwindigkeiten sind auf das langsamst spaltende l-Menthol-β-d-glucosid als Einheit bezogen. Genau so wie bei der Emulsin-Spaltung wurde die frei werdende Glucose quantitativ nach G. Bertrand[15]) bestimmt:

d-Neo-isomenthol-β-d-glucosid	4,2
l-Neo-isomenthol-β-d-glucosid	3,4
d-Neomenthol-β-d-glucosid	3,1
l-Neomenthol-β-d-glucosid	1,9
d-Isomenthol-β-d-glucosid	2,1
l-Isomenthol-β-d-glucosid	1,7
d-Menthol-β-d-glucosid.....	1,3
l-Menthol-β-d-glucosid.....	1

Am schnellsten spalten die Glucoside der neo-Reihe. Die relative Reihenfolge ist fast umgekehrt wie bei J. Read[1]): Neo-isomenthol, Neomenthol, Isomenthol, Menthol. Da aber in den

[16]) Ar. **251**, 85, 88 (1913).

neo-Reihen sofort Wasserabspaltung eintritt und die Bildung von Menthenen erfolgt, so besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die betreffenden Glucoside im sauren Medium direkt in Glucose und Kohlenwasserstoff zerfallen. Ähnlich werden ja auch bekanntlich aus den Camphersulfonaten[17]) und den Toluolsulfonsäureestern[18]) der neo-Reihen bei erhöhter Temperatur in Gegenwart von Säurespuren die Kohlenwasserstoffe abgespalten. Im Gegensatz zu den Emulsin-Spaltungen wurden die beiden Isomenthol-β-d-glucoside durch Säure schneller gespalten als die Menthol-β-d-glucoside.

Zusammenfassend wurde also festgestellt:

1. daß bei der Synthese der acht stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside die Alkohole der neo-Reihe langsamer reagieren als die Menthole und Isomenthole,
2. daß die sterische Reihe von J. Read durch die Ergebnisse der Emulsin-Spaltung der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside — mit Ausnahme der Neo-isomenthol-β-d-glucoside, die aus der Reihe fallen — erfüllt wird,
3. daß die Säurespaltung der β-d-Glucoside der Menthole zur Ermittlung relativer sterischer Verhältnisse ungeeignet ist.

Für die Überlassung von stereoisomeren Mentholen sind wir der Fa. Variochem Schimmel-Miltitz zu großem Danke verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden im Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig von Herrn R. Martin und im Mikroanalytischen Laboratorium der Leunawerke von Fräulein Dr. I. Schlegel ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

A. Synthese der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside

1. Aus den optisch aktiven stereoisomeren Alkoholen

Zwei Mol Alkohol und ein Mol Acetobromglucose wurden in 8 bis 10 Mol abs. Chloroform gelöst. Nach und nach wurden hierzu unter Eiskühlung in kleinen Portionen ungefähr zwei Mol Silbercarbonat gegeben und das Ganze so lange geschüttelt bis die zuerst lebhafte CO_2-Entwicklung aufgehört hatte und sich im Reaktionsgemisch kein Bromion mehr nachweisen ließ. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Chloroform aus der klaren Lösung verdampft. Der erhaltene Rückstand wurde der Wasserdampfdestillation i. V. unterworfen und der nicht umgesetzte Alkohol übergetrieben. Der Rückstand war fest und filtrierbar geworden. Nach dem Absaugen wurde er noch feucht aus Methanol umkristallisiert, und zwar so oft, bis sich die spec. Drehung nicht mehr änderte.

2. Aus den racemischen Alkoholen

Die Umsetzung und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches des rac. Alkohols mit Acetobromglucose erfolgte in der gleichen Weise wie die der optisch aktiven Alkohole. Aus der Methanollösung des Rohproduktes schied sich stets die schwerer

[17]) J. Read, W. Grubb, Chem. Soc. 1934, 313—17.
[18]) W. Hückel, H. Niggemeyer, B. 72, 1354 (1939).

lösliche Tetracetylverbindung der d-Komponente zuerst ab. Sie wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren gereinigt. Die in den Mutterlaugen verbleibende entsprechende l-Verbindung konnte gleichfalls durch häufiges Umfällen optisch rein erhalten werden.

Tetracetyl-d-menthol-β-d-glucosid[18]) (VIIa)

$[\alpha]_D^{18^\circ} = +24{,}02^\circ$ (2,6-proc. Lösung in Chloroform)

$[\alpha]_D^{18^\circ} = +14{,}96^\circ$ (4,4-proc. Lösung in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 58,79 » 7,61

Tetracetyl-l-menthol-β-d-glucosid[18]) (VIIb)

$[\alpha]_D^{10^\circ} = -56{,}08^\circ$ (5,2-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{10^\circ} = +66{,}76^\circ$ (9,5-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 59,59 » 7,79

Tetracetyl-d-isomenthol-β-d-glucosid[18]) (VIIIa)

$[\alpha]_D^{3^\circ} = +17{,}01^\circ$ (3,7-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{3^\circ} = -27{,}50^\circ$ (4,1-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 59,68 » 8,09

Tetracetyl-l-isomenthol-β-d-glucosid[18]) (VIIIb)

$[\alpha]_D^{6^\circ} = -34{,}99^\circ$ (2,38-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{6^\circ} = -47{,}60^\circ$ (1,6-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 59,20 » 8,01

Tetracetyl-d-neomenthol-β-d-glucosid[18]) (IXa)

$[\alpha]_D^{6^\circ} = +7{,}42^\circ$ (2,2-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{6^\circ} = -9{,}43^\circ$ (5,2-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 59,47 » 7,94

Tetracetyl-l-neomenthol-β-d-glucosid[18]) (IXb)

$[\alpha]_D^{6^\circ} = -20{,}39^\circ$ (2,2-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{6^\circ} = -29{,}77^\circ$ (4,7-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 59,18 » 7,42

Tetracetyl-d-neoisomenthol-β-d-glucosid[18]) (Xa)

$[\alpha]_D^{16^\circ} = -5{,}62^\circ$ (8,2-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{16^\circ} = -11{,}57^\circ$ (12-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3) Ber. C 59,22 H 7,87
Gef. » 59,70 » 7,60

[18]) Physikalische Kennzahlen s. Tab. I.

Tetracetyl-l-neoisomenthol-β-d-glucosid[18]) (Xb)

$[\alpha]_D^{15°} = -32{,}65°$ (3,8-proc. in Chloroform)

$[\alpha]_D^{15°} = -38{,}30°$ (4,1-proc. in Benzol)

$C_{24}H_{38}O_{10}$ (486,3)	Ber.	C 59,22	H 7,87
	Gef.	» 59,35	» 7,86

B. Umesterung der Tetracetyl-β-d-glucoside zu den freien stereoisomeren Menthol-β-d-glucosiden

1 Mol Tetracetyl-β-d-glucosid wurde in 15 Mol abs. Methanol gelöst und mit $^1/_{10}$ Mol einer 1-proc. Natriummethylatlösung 10 Minuten auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Das Methylacetat enthaltende Lösungsmittel wurde i. V. verdampft, der Rückstand in genügend heißem Wasser gelöst und im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid langsam eingeengt. Die freien Glucoside kristallisieren in schönen Kristallen optisch rein aus. Die Drehungen wurden mit Lösungen der kristallwasserhaltigen Glucoside durchgeführt.

d-Menthol-β-d-glucosid[19]) (XIa)

$[\alpha]_D^{8°} = +28{,}80°$ (5-proc. Lösung in Alkohol)

Zur Analyse wurde das Kristallwasser des Glucosids i. V. über P_2O_5 entfernt.

$C_{16}H_{30}O_6$ (318,2)	Ber.	C 60,33	H 9,50
	Gef.	» 60,72	» 9,70
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,50

l-Menthol-β-d-glucosid[19]) (XIb)

$[\alpha]_D^{18°} = -92{,}0°$ (8,5-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6+H_2O$ (336,2)	Ber.	C 57,10	H 9,59
	Gef.	» 57,06	» 9,54
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,30

d-Isomenthol-β-d-glucosid[19]) (XIIa)

$[\alpha]_D^{18°} = -31{,}19°$ (3,6-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6+H_2O$ (336,2)	Ber.	C 57,10	H 9,59
	Gef.	» 57,53	» 9,65
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,08

l-Isomenthol-β-d-glucosid[19]) (XIIb)

$[\alpha]_D^{13°} = -59{,}45°$ (1,2-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6$ (318,2)	Ber.	C 60,33	H 9,50
	Gef.	» 60,50	» 9,71
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,09

[19]) Kennzahlen s. Tab. II.

d-Neomenthol-β-d-glucosid[10]) (XIIIa)

$[\alpha]_D^{13°} = +2{,}42°$ (6,9-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6+H_2O$ (336,2)	Ber.	C 57,10	H 9,59
	Gef.	» 57.44	» 9,47
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,25

l-Neomenthol-β-d-glucosid[10]) (XIIIb)

$[\alpha]_D^{13°} = -42{,}84°$ (4,8-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6+H_2O$ (336,2)	Ber.	C 57,10	H 9,59
	Gef.	» 57,42	» 9,23
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,16

d-Neoisomenthol-β-d-glucosid[10]) (XIVa)

$[\alpha]_D^{16°} = -18{,}37°$ (8,2-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6+H_2O$ (336,2)	Ber.	C 57,10	H 9,59
	Gef.	» 57,47	» 9,84
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,36

l-Neoisomenthol-β-d-glucosid[10]) (XIVb)

$[\alpha]_D^{16°} = -43{,}97°$ (10,2-proc. in Alkohol)

$C_{16}H_{30}O_6$ (318,2)	Ber.	C 60,33	H 9,50
	Gef.	» 60,02	» 9,80
Kristallwasser:	Ber.	5,36	Gef. 5,45

C. Emulsin-Spaltung der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside

920 mg Glucosid wurden in 30 ccm Acetatpuffer vom p_H 5 gelöst, mit 5 ccm einer Fermentlösung (1,8 g Süßmandelemulsion in 100 ccm Wasser) versetzt — die Lösungen waren auf 32° vorgewärmt — und 60 Minuten bei 32° gehalten. Durch Einfließenlassen von Fehlingscher Lösung in das Bestimmungsgemisch wurde die Spaltwirkung des Emulsins abgestoppt. Die bei der Spaltung entstandene Glucose wurde nach G. Bertrand[15]) quantitativ bestimmt.

Die Spaltungsergebnisse sind in Tab. IV zusammengefaßt.

Als Blindversuch wurde mit einer in ganz gleicher Weise behandelten Ferment- und Pufferlösung der Eigenverbrauch des Fermentes an Fehlingscher Lösung bestimmt und in den Tabellenwerten berücksichtigt.

D. Säure-Spaltung der stereoisomeren Menthol-β-d-glucoside

900 mg Glucosid wurden in 20 ccm Wasser von 80° gelöst und mit 10 ccm 2n-Salzsäure von gleicher Temperatur verschlossen im Trockenschrank bei 80° gehalten. Die Hydrolyse wurde nach 35 Minuten durch Zugabe von 10 ccm 2n-Natronlauge abgestoppt. Die gebildete Glucose wurde wie bei der Emulsin-Spaltung nach G. Bertrand[15]) bestimmt. Die Spaltungsergebnisse sind in Tab. V zusammengefaßt.

Tab. IV

Reduktometrische Messungen (Spaltungen mit Emulsin)

Glucosid	nach 60 Minuten		
	ccm n/10-$KMnO_4$	mg Glucose	Spaltung (%)
d-Menthol	7,97	25,70	52,26
l-Neoisomenthol ..	2,55	7,95	16,06
l-Menthol.....	1,72	5,33	10,85
l-Isomenthol	1,42	4,40	9,32
l-Neomenthol	1,19	3,69	7,52
d-Isomenthol	0,98	3,05	6,17
d-Neomenthol	0,24	0,74	1,51
d-Neoisomenthol ..	0,07	0,22	0,45

Tab. V

Reduktometrische Messungen (Spaltungen mit Salzsäure)

Glucosid	nach 35 Minuten		
	ccm n/10-$KMnO_4$	mg Glucose	Spaltung (%)
d-Neoisomenthol ..	6,73	21,70	44,37
l-Neoisomenthol ..	5,36	17,50	35,80
d-Neomenthol	5,16	16,38	33,49
l-Neomenthol	3,04	9,64	19,99
d-Isomenthol	3,88	12,15	25,13
l-Isomenthol	2,75	8,75	17,82
d-Menthol	2,09	6,52	13,56
l-Menthol	1,62	5,05	10,50

(Abgeschlossen am 25. September 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE
DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg
und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern
des Vereinigten Wirtschaftsgebietes, Frankfurt/M.

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,
Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

283. Band des Archivs der Pharmazie
55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft

Heft 4

Inhaltsübersicht:

Richard Neu und *Peter Ehrbächer* †, Beitrag zur Bestimmung des Stigmasterins in Phytosteringemischen

Hans Fürst und *Iwan Jelesaroff*, Picolinsäureester höherer Alkohole und ihre kationaktiven Derivate

H. Auterhoff, Die Analytik einiger synthetischer Antihistamine

Wolfgang Schneider, Über einige analytisch verwertbare Metallnachweise (Lithium, Magnesium, Aluminium) mit Hilfe von Istizin

M. Brandstätter und *G. Breuer*, Zur Schnellerkennung von Arzneimitteln mit Hilfe der Kofler-Heizbank

G. Zöllner, A. Dickmann und *F. Neuwald*, Chemische Wertbestimmung von Digitalisproben und herzwirksamen Glykosiden: II. Mitteilung: Chemische und biologische Wertbestimmungen von verschiedenen Mustern von Folia Digitalis purpurea

W. Poethke, A. Wilhelm und *W. Arnold*, Über die Inhaltsstoffe des Tausendgüldenkrauts: I. Mitteilung: Bestandteile des Ätherextrakts

Erwin Crasselt, Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus Sinapis alba L.

Woldemar Schneider, Über das Delphinin: II. Mitteilung

Probleme des Arzneibuches

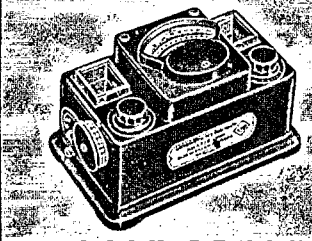
Walther Kern, Kritische Betrachtungen zur Gestaltung des galenischen Teiles des Deutschen Arzneibuches, I. Teil

*

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis DM 24.— zuzüglich Porto. Einzelheft DM 6.40

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

VERLAG CHEMIE, GMBH., ABTEILUNG ANTIQUARIAT
WEINHEIM/BERGSTRASSE

In einigen Exemplaren sind einzeln lieferbar:
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

Jg. 13—65, 67 und 75/76.
Jg. 72 (1939). Nr. 10—12 u. Reg.
Jg. 74 (1941). Nr. 7—12 u. Reg.
Jg. 75 (1942). Nr. 1—12.
Jg. 76 (1943). Nr. 1—12 u. Reg.
Jg. 77 (1944). Nr. 1—4 u. 9—12.

Preise auf Anfrage.

Zu kaufen gesucht:
Justus Liebigs Annalen der Chemie.
Vollständige Reihe und größere Teilserien.

Die 1868 erstmalig erschienenen

BERICHTE
DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

werden seit 1948 fortgesetzt durch die Zeitschrift

CHEMISCHE BERICHTE

Herausgeber: Prof. Dr. Clemens Schöpf

Sechs Hefte im Jahr. Jahresbezugspreis 1950 DM 45,—. Vom 84. Jahrgang (1951) ab werden jährlich 10 Hefte erscheinen

Die „*Chemischen Berichte*" bringen in Fortführung der Tradition der bis 1944 erschienenen „*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*" Originalabhandlungen aus allen Gebieten der Chemie

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

TECHNISCHE HOCHSCHULE

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 570 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1950 · Band 570 · Heft 2 · Seiten 89—164

Inhalt

Leopold Horner und Hans Merz, Über die Einwirkung von Olefinen auf substituierte o-Chinone 89

Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe, Über einen Oxynaphthochinon-schwefelsäure-ester aus Fusarien (Mit 2 Figuren im Text) 121

Alfred Bertho und Maria Bentler, Über die Bildung von Pteridinen durch Kondensation von 4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin mit Aldosen (Mit 2 Figuren im Text) 127

Carl Martius und Gustav Schorre, Die Synthese optisch aktiver Di-deuterocitronensäuren 140

Carl Martius und Gustav Schorre, Der enzymatische Abbau der isomeren α, α-Di-deuterocitronensäuren 143

Burckhardt Helferich und Hermine Liesen, Alkali-empfindliche Glykoside: Über das Iso-salicin und seine fermentative Spaltung 148

Walther Borsche † und Paula Hahn-Weinheimer, Zur Kenntnis der Benzisoxazole. VI. Die Acylierung von Benzisoxazolen nach Friedel-Crafts 155

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Dr. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6,50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 1. November 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

570. Band

Über die Einwirkung von Olefinen auf substituierte o-Chinone

Von *Leopold Horner* und *Hans Merz**)

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

(Mit 4 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 8. August 1950)

Seit den klassischen Untersuchungen von Zincke[1]) und Willstätter[2]) über die o-Benzo-chinone ist wenig über diesen Gegenstand veröffentlicht worden. Verantwortlich hierfür dürfte die Labilität des Grundkörpers sein, der auch bei Einhaltung besonderer Vorsichtsmaßnahmen nur wenige Stunden unverändert haltbar ist. Im Gegensatz hierzu sind die substituierten o-Chinone — insbesondere bei Substitution in 3 und 4 Stellung — durchaus beständige und relativ leicht zugängliche Verbindungen.

Zum Ausgangspunkt der vorliegenden Untersuchung wurde eine zufällige Beobachtung, die wir im Rahmen einer Untersuchung über die Polymerisations-Hemmung von Vinylverbindungen zuerst beim Styrol machten. Tetrachlor-o-chinon (Cl_4-o-Ch) löst sich zunächst mit kräftig roter Farbe in Styrol auf, die Farbe schlägt aber schon bei gelindem Erwärmen der Lösung innerhalb weniger Minuten nach gelb um. Am nächsten Tag hatten sich schöne farblose Kristalle abgeschieden, die uns zu einer näheren Untersuchung reizten. Wir stellten fest, daß sich eine große Zahl von Olefinen und Di-olefinen an Cl_4-o-Ch und eine Reihe anderer substituierter o-Chinone zu definierten und schön kristallisierenden Stoffen addieren.

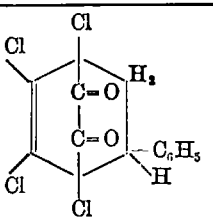
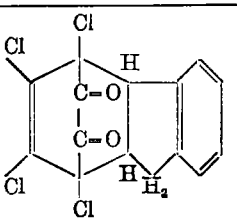
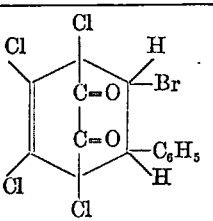
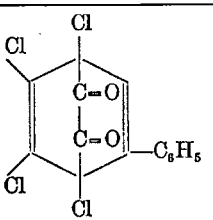
Von den vielen untersuchten Olefinen und Di-olefinen geben die in Tab. 1 aufgeführten Vertreter mit Cl_4-o-Ch charakteristische Umsetzungsprodukte.

*) Dissertation H. Merz, Frankfurt/M. 1950.
[1]) B. 20, 1776 (1887), B. 27, 560 (1894), A. 417, 217 (1918), A. 389, 351 (1913).
[2]) B. 37, 4744 (1904), B. 41, 2580 (1908), B. 44, 2171 (1911).

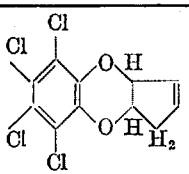
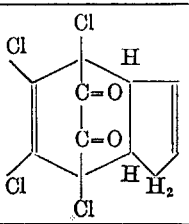
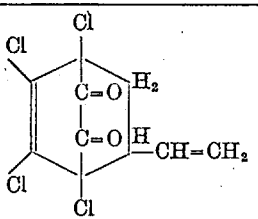
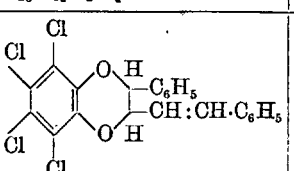
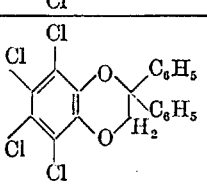
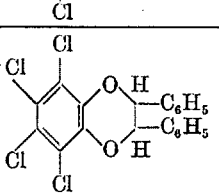
Auffällig war, daß z. B. α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen sich Cl_4-o-Ch gegenüber völlig indifferent verhielten. Unter den von uns angewandten Bedingungen reagieren nicht: Maleinsäureanhydrid*), Maleinsäurediäthylester, Acrylester, Acrylnitril, Vinylacetat, Zimtsäure, Zimtsäureester, ω-Nitrostyrol, Acetylendicarbonsäureester, p-Chinon, 1,4-Naphthochinon, Cumarin, Azobenzol, Azo-dicarbonsäureester und Furfurol.

Tab. 1

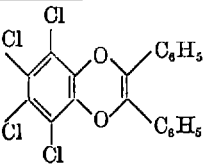
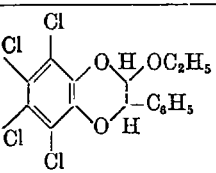
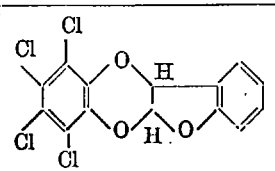
Umsetzungsprodukte von Cl_4-o-Ch mit Olefinen

Olefin	Formel	Lfd. Nr.	Reaktionstyp
Styrol		I	B
Inden		II	B
Bromstyrol		III	B
Phenylacetylen		IV	B

*) Br_4-o-Ch reagiert dagegen mit Maleinsäureanhydrid in der Schmelze. Man erhält 2 Produkte, mit deren Aufklärung wir noch beschäftigt sind.

Olefin	Formel	Lfd. Nr.	Reaktionstyp
Cyclopentadien		V	A
		VI	B
Butadien	$C_{14}H_{12}O_2Cl_4$	VII	A
		VIII	B
2,3-Dimethylbutadien	$C_{18}H_{20}O_2Cl_4$	IX	A
1,4-Diphenylbutadien		X	A
asymm. Diphenyläthylen		XI	A
Stilben*)		XII	A

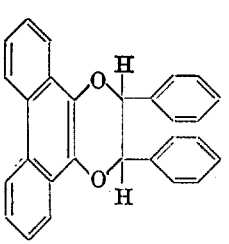
*) Von A. Schönberg in der Zwischenzeit ebenfalls dargestellt. (Privatmitteilung)

Olefin	Formel	Lfd. Nr.	Reaktionstyp
Tolan		XIII	A
ω-Äthoxystyrol		XIV	A
Cumaron		XV	A
N-Methylindol	$C_{15}H_9O_2NCl_4$	XVI	—
N-Äthylindol	$C_{16}H_{11}O_2NCl_4$	XVII	—

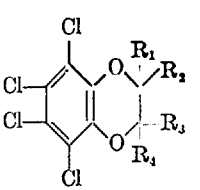
Addition zu Benzodioxanen (Reaktionstyp A)

Seit 1943 befaßt sich A. Schönberg[3]) mit dem Studium der Einwirkung von Olefinen (vornehmlich aromatisch substituierte Aethylene) auf Benzil und 9,10-Phenanthrenchinon unter der Mitwirkung von Sonnenlicht. Er stellt bei seinen nur im Licht verlaufenden Umsetzungen Adduktbildung im Verhältnis 1:1 fest und schlägt als „wahrscheinliche" Formel XVIII vor.

Es handelt sich demnach um den Ablauf einer Art Dien-Synthese über die o-Diketo-Struktur als Dien-System, ein Reaktionsablauf,



XVIII



XIX

[3]) Chem. Soc. **1944**, 387; **1945**, 551; **1947**, 997, **1950**; 374.

mit dem der thermische Retrodien-Zerfall in die Komponenten in Übereinstimmung steht.

Wir haben gefunden, daß etwa die Hälfte der von uns untersuchten ungesättigten Verbindungen diesem Additionsprinzip gehorcht, und zwar laufen diese Umsetzungen mit o-Benzo-chinonen im Gegensatz zu den Schönbergschen Versuchen bereits im Dunkeln ab. Durch gelindes Erwärmen, manchmal aber auch in kräftig exothermer Reaktion, lagert sich dann o-Chinon und Olefin zu Benzodioxan-Derivaten der allgemeinen Formel XIX zusammen.

Als Beweis für die Konstitution der Benzodioxane sind folgende Reaktionen anzuführen:

1. Das Fehlen aktiver Wasserstoffatome.
2. Das Ausbleiben der Chinoxalinbildung, wodurch die Abwesenheit einer o-Diketo-Struktur als bewiesen gelten kann.
3. Die Anwesenheit von 4 aromatisch gebundenen Halogenatomen, erkenntlich an ihrer Beständigkeit gegen siedendes alkoholisches Kali.
4. Der Nachweis nur einer Doppelbindung im Cyclopentadien-Addukt (V) sowohl durch Hydrierung, Bromierung, wie auch durch Oxydation zu einer Dicarbonsäure.
5. Phenylazid reagiert nicht mit dem Addukt aus Cl_4-o-Ch und Cyclopentadien. Letzteres kann deshalb nicht als Dien an der Reaktion beteiligt sein[4]).
6. Mit Jodwasserstoffsäure gelingt beim Cyclopentadien-Addukt (V) eine Aufspaltung des Benzodioxan-Ringsystems zum Tetrachlor-brenzcatechin. Das 2. Bruchstück entzog sich bis jetzt der Identifikation.
7. Das Auftreten einer für die Tetrachlor-benzodioxane charakteristischen leuchtend rotvioletten (blau bei Tetrabrom-Addukten) und dann nach rot umschlagenden Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure. Zur Sicherung des diagnostischen Wertes dieser Farbreaktion haben wir uns durch Chlorierung bzw. Bromierung die bisher nicht bekannten Tetrachlor- bzw. Tetrabrom-benzodioxane hergestellt und ebenfalls die oben beschriebenen Farbreaktionen beobachten können.

   Tetrachlor-veratrol gibt mit konz. Schwefelsäure/Salpetersäure das gleiche Farbphänomen. Es handelt sich hierbei zweifellos um Vorgänge, die auch beim Brucin für die Kakothelin-Reaktion[5]) verantwortlich zu machen sind.

[4]) Vgl. K. Alder, Angew. **47**, Ch. 837 (1934).
[5]) H. Leuchs und R. Anderson, B. **44**, 2136, 3040 (1911).

Es scheint von Bedeutung, darauf hinzuweisen, daß sich einzig und allein mit Schwefelsäure als Lösungsmittel und einer Spur konz. Salpetersäure die Farbreaktion erzielen läßt. Andere Systeme, wie Schwefelsäure/Perchlorsäure bzw. Schwefelsäure/salpetrige Säure, oder Schwefelsäure/Halogen versagen.

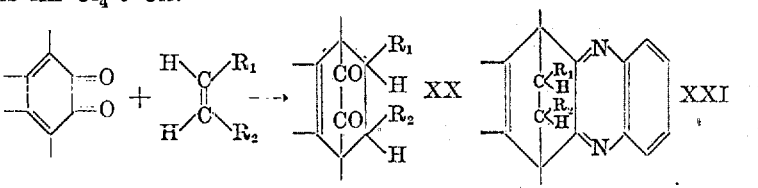
Eine direkte und alleinige Oxoniumsalz-Bildung scheidet deshalb als Ursache für die Farbreaktion aus. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß sie im Verlauf der Oxydation vorübergehend auftritt. Durch weitere Oxydation und Hydrolyse entsteht dann Tetrachlor-o-chinon. Dieses konnte auch, ausgehend von Tetrachlor-benzodioxan und (V), in Substanz isoliert werden. Daraus geht hervor, daß die o-Chinone für die rote Farbreaktion verantwortlich zu machen sind, wie sich durch einen Kontrollversuch — Tetrachlor-o-chinon-Schwefelsäure — leicht zeigen läßt.

Mit der Aufklärung der Reaktion im einzelnen sind wir noch beschäftigt.[6])

8. Zur Erhärtung der Struktur der Benzodioxan-Addukte haben wir uns weiter vergeblich bemüht, durch Einwirkung von Brom die Benzodioxan-Abkömmlinge zu dehydrieren. Dies schien besonders aussichtsreich bei dem Addukt aus Cumaron und Tetrachlor-o-chinon (XV). Es fand mit Brom aber nur eine Kernsubstitution statt.

Addition zu o-Diketonen (Reaktionstyp B)

Etwa gleichberechtigt, was die Zahl der untersuchten Olefine anlangt, verläuft die Umsetzung mit Cl_4-o-Ch im Sinne einer Dien-Synthese unter Einbeziehung des Kohlenstoff-Doppelbindungssystems im Cl_4-o-Ch.

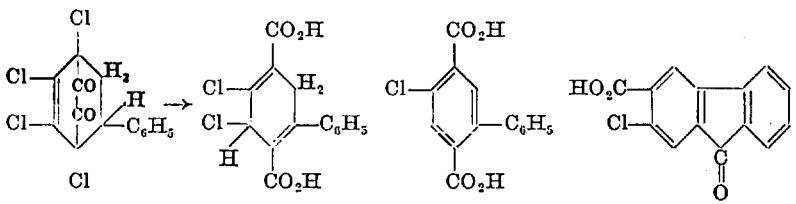


Zunächst scheint der äußere Habitus des Addukts (XX) — es ist farblos — mit der Formulierung eines o-Diketons (gelb) in Widerspruch zu stehen. Es läßt sich jedoch leicht zeigen, daß die farblose Form den Hydraten zukommt, die leicht unter Abgabe der berechneten Menge Wasser in das gelbe Diketon übergehen. Die Diketo-Struktur wird weiter erhärtet durch den leichten Übergang in Chinoxalinderivate (XXI) mit o-Phenylendiamin und ihre Fähigkeit, Monophenylhydrazone zu bilden.

[6]) Vgl. auch die theoretischen Vorstellungen des einen von uns über den Entalkylierungsvorgang. Angew. Ch. 62, 359 (1950).

Ein absoluter Konstitutionsbeweis wurde bei dem Styrol-Addukt (I) auf folgendem Wege geführt:

Das Hydrat des Diketons (I) löst sich beim gelinden Erwärmen glatt in 2n-Natronlauge auf. Die Analyse des Umwandlungsproduktes (XXII) zeigt, daß sich unter Aufspaltung der *endo*-Diketobrücke und Austritt von 2 Halogenatomen der Übergang in ein Dihydroterephthalsäure-Derivat vollzogen hat. Eine Analogie für diese sicher mehrstufige Reaktion haben wir in der Literatur nicht gefunden.



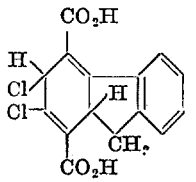
I XXII XXIII XXIV

Die Struktur von XXII scheint uns bis auf die Lage der Doppelbindung durch folgende Reaktionen gesichert:

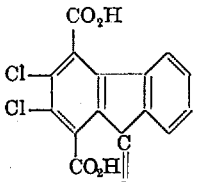
1. Der Nachweis von ionogenem Chlor in der wäßrig-alkalischen Lösung.
2. Das Vorhandensein von 2 Carboxylgruppen, die sich durch Titration und Veresterung nachweisen lassen.
3. Der oxydative Abbau zu Benzoesäure mit Permanganat.
4. Der Übergang in ein Diphenyl-Derivat (XXIII) durch energischere alkalische Behandlung.
5. Die Decarboxylierung unter gleichzeitigem Verlust des letzten Halogens unter Bildung von Diphenyl durch metallisches Kupfer. Gleichzeitig entsteht Fluorenon.
6. Durch Erhitzen von XXIII über den Schmelzpunkt bzw. Lösen in konz. Schwefelsäure bei 100° entsteht eine chlorierte Fluorenon-carbonsäure (XXIV), die in Gegenwart von Kupfer in der Hitze decarboxyliert wird und in 2-Chlorfluorenon übergeht, das mit einer synthetisch bereiteten Vergleichssubstanz[7]) keine Depression gibt.
7. Die Lage der Doppelbindungen im halogenierten Ring von XXII ist noch ungewiß. Mit Rücksicht auf das Absorptionsspektrum, sowie die Unfähigkeit, mit Maleinsäureanhydrid eine Dien-Synthese einzugehen, wie auch die Beständigkeit des Halogens in 4 Stellung bei der alkalischen Behandlung, wird der An-

[7]) Dargestellt nach Ch. Courtot und C. Vignati, C. 1927, II, 253.

ordnung mit isolierten Doppelbindungen der Vorzug gegeben. Auch Kalium-ferricyanid im alkalischen Medium bewirkt keine Aromatisierung.



XXV



XXVI

In ganz entsprechender Weise wurde das Addukt aus Inden und Cl_4-o-Ch (II) aufgeklärt. Es spaltet sich ebenfalls mit verd. Alkali zu einer Dicarbonsäure (XXV) (Titration, Dicarbonester) auf, die bei der Oxydation in eine Dichlorfluorenon-dicarbonsäure (XXVI) übergeht, und sich durch ihr chemisches Verhalten, Farbe und UV-Absorptionsspektrum als Fluorenonderivat zu erkennen gibt. Mit stärkerem Alkali spaltet XXV in der Wärme unter Aromatisierung eine Molekel Salzsäure ab. Die Stellung des noch vorhandenen Halogens ist noch unsicher.

Über die Einwirkungsprodukte von Butadien auf Tetrachlor- (bzw. brom-) o-chinon

Durch Umsetzung von tetrahalogeniertem o-Chinon mit Butadien in Benzol erhält man zu je etwa 10% 2 Addukte, welche die Komponenten im Verhältnis 1:1 (VIII) bzw. im Verhältnis 1 o-Chinon zu 2 Butadien (VII) enthalten.

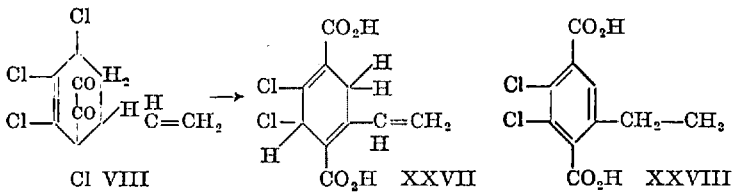
Es läßt sich leicht zeigen, daß das Addukt 1:1 dem Reaktionstyp B angehört und durch die Formel VIII zu charakterisieren ist. Das 2. Umsetzungsprodukt soll später näher besprochen werden.

Folgende Reaktionen wurden zur Aufklärung der Struktur von VIII herangezogen.

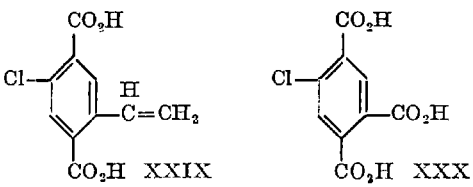
1. Die Chinoxalinbildung weist auf die Anwesenheit einer o-Diketo-Struktur hin.
2. 2n-Natronlauge führt in der Kälte unter Verlust von 2 Halogenatomen zu einer Dicarbonsäure (XXVII) (Titration und Dimethylester), die mit Raney-Nickel nur 1 Mol Wasserstoff aufnimmt. Die beiden anderen Doppelbindungen bleiben — wahrscheinlich auf Grund der Anwesenheit der Substituenten — unter diesen Bedingungen unberührt.
3. Beim Erhitzen auf 200° vollzieht sich eine Umlagerung, wobei sich die Doppelbindung der Seitenkette in den Ring begibt

(XXVIII). Der Dimethylester läßt sich mit Diazomethan oder aus dem Dimethylester von XXVII durch aromatisierende Verschiebung der Doppelbindung herstellen.

4. Beim Umlagerungsprodukt und seinem Dimethylester fällt im Gegensatz zum Ausgangsmaterial die Baeyersche Probe negativ aus.



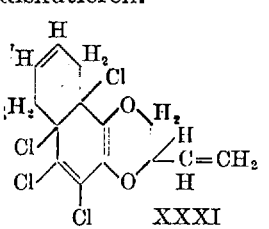
Cl VIII XXVII XXVIII



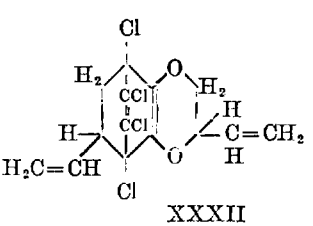
XXIX XXX

Mit kochender 2n-Natronlauge entsteht aus VIII unter Abspaltung von 3 Chloratomen und Zerstörung der *endo*-Diketo-Brücke die Verbindung XXIX, die nur noch 1 Chloratom neben 2 Carboxylgruppen (Titration und Veresterung) und einer leicht hydrierbaren Doppelbindung enthält. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat läßt sich eine chlorierte *Trimellithsäure* (XXX) isolieren, die leicht mit Essigsäureanhydrid in das Anhydrid übergeht und die o-Ständigkeit der Carboxylgruppen durch Übergang in ein Fluorescein-Derivat nach Verschmelzen mit Resorcin verrät. Im Mischschmelzpunkt mit 5-Chlortrimellithsäure*) ergab sich keine Depression. Damit ist bewiesen, daß das 6-ständige Halogen unter Aromatisierung abgespalten wird.

Für das 2. Umsetzungsprodukt, in welchem 1 Mol Cl_4-o-Ch und 2 Mol Butadien vereinigt sind, lassen sich die Formeln XXXI und XXXII diskutieren.



XXXI



XXXII

*) Herrn Dr. W. Eckert von den Farbw. Hoechst haben wir für die Überlassung einer Vergleichsprobe zu danken.

Folgende experimentelle Befunde liegen vor:

1. Das Addukt enthält weder aktiven Wasserstoff noch eine Dicarbonyl-Struktur, d. h. die beiden Sauerstoffatome liegen wahrscheinlich in Ätherfunktion vor.
2. Durch katalytische Hydrierung und Anlagerung von Brom sind 2 Doppelbindungen nachweisbar. Diese Befunde lassen jedoch keine Entscheidung zwischen dem Typ XXXI und XXXII zu.
3. Addiert man dagegen 2,3-Dimethylbutadien an Cl_4-o-Ch so entsteht als einzige isolierbare Substanz ein Addukt 2:1, das ebenfalls keinen aktiven Wasserstoff besitzt, aber nur 1 Mol Wasserstoff aufnimmt. Das bedeutet, daß die Doppelbindungen im Addukt nicht gleichwertig sind, ein Ergebnis, das in der Formulierung XXXI einen besseren Ausdruck findet als in XXXII, da bekannt ist, daß persubstituierte Aethylengruppen besonders als Ringbestandteil schwer hydrierbar sein können.
4. Die Benzodioxanring-Struktur wird zur Gewißheit durch den Retrodien-Zerfall von IX, der bereits beim Kochen mit alkoholischem Kali erfolgt und zu einem Produkt führt, das sich im Gegensatz zum Ausgangs-Addukt durch die positive Farbreaktion mit Schwefelsäure/Salpetersäure als Benzodioxan-System ausweist. Im Addukt 2:1 muß die Farbreaktion dagegen negativ ausfallen, da das resonanzfähige aromatische System fehlt.

Überlegungen über die Aufeinanderfolge der einzelnen Reaktionsphasen nehmen zur Deutung der Formel XXXI in der ersten Stufe Butadien als Dien und Cl_4-o-Ch als dienophile Komponente in Anspruch, während sich anschließend die Diketo-Struktur dem Butadien gegenüber als Dien betätigt. Ein primärer Angriff im Sinne des Reaktionsschemas A ist abzulehnen, da das aromatische System anschließend jede weitere Anlagerung von Butadien verbietet. Sehr naheliegend wäre auch die Annahme einer Umsetzung zunächst nach Reaktionstyp B zu VIII, der sich eine 2. nach Reaktionstyp A anschließt, im Sinne der Formel XXXII.

Eine direkte Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten ließe sich erbringen, wenn man VIII als Zwischenprodukt isolieren und erneut mit Butadien zu XXXII umsetzen könnte. Dieser Versuch konnte nur in modifizierter Weise mit dem Styrol-diketon (I) angesetzt werden, da es bis jetzt noch nicht gelungen ist, das Butadien-diketon (VIII) in Substanz aus den Harzen herauszuarbeiten. Das Styrol-diketon verhält sich aber Dimethylbutadien gegenüber völlig indifferent, d. h. die Diketo-Struktur ist unfähig, mit Dimethylbutadien zu reagieren. Wäre dieser Versuch gelungen, so wäre auch die Stabilität des Butadien-diketons (VIII) in Gegenwart eines Überschusses von Butadien schwer zu verstehen.

Ein Blick auf die damit wahrscheinlich gewordene Formel XXXI läßt vermuten, daß sich die Verbindung unter Abspaltung von 2 Mol Salzsäure leicht in ein Naphthalin-Derivat umwandeln lassen sollte. Mit alkoholischem Kali erreicht man — allerdings unter völliger Zerstörung des Moleküls — die Abspaltung von Chlorwasserstoff. Dieses Verhalten erinnert an die Ergebnisse von Fieser[8]), der bei dem

[8]) Am. Soc. **59**, 1016 (1937).

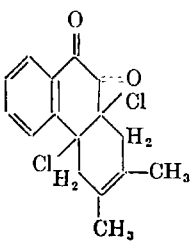
Additionsprodukt von Dimethylbutadien an 1,2-Dichlor-β-naphthochinon (XXXIII) ebenfalls die Abspaltung von Salzsäure unter Aromatisierung nicht erreichen konnte.

In weiteren Versuchen soll der besondere Bindungscharakter von Halogen an der Verknüpfungsstelle zweier Ringe studiert werden.

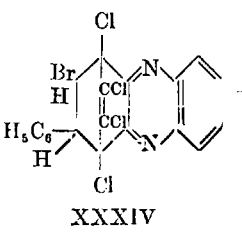
Retrodien-Zerfall von Chinoxalinen als Methode zum Aufbau substituierter Phenazin-Derivate

ω-Bromstyrol tritt mit Cl_4-o-Ch nach Reaktionsschema B zu einem o-Diketoaddukt (III) zusammen, das mit o-Phenylendiamin ein Chinoxalinderivat (XXXIV) bildet. Bereits bei 190° findet eine rückläufige Abspaltung von Bromstyrol statt.

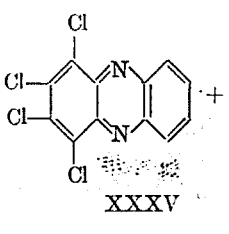
Man erhält auf diesem Wege in guter Ausbeute substituierte Phenazine, im vorliegenden Fall 1,2,3,4-Tetrachlor-phenazin (XXXV), eine Substanz, die auch durch Kondensation von Hexachlor-cyclohexendion mit o-Phenylendiamin und anschließender Aromatisierung zu erhalten ist und mit dem Produkt des Retrodien-Zerfalls keine Schmp.-Depression gibt.



XXXIII



XXXIV



XXXV

Einen völlig analogen Retrodien-Zerfall zeigen die Chinoxaline der o-Diketone aus Cl_4-o-Ch mit Cyclopentadien bzw. Tetrabrom-o-chinon mit Styrol und Butadien sowie das des Adduktes aus Trichlor-methyl-o-chinon und Cyclopentadien. Das Chinoxalin, das sich von dem Addukt aus Cl_4-o-Ch und Phenylacetylen (IV) ableitet, zeigt im Einklang mit der Doppelbindungsregel von O. Schmidt in der Schmelze keinen Retrodien-Zerfall[9]).

Umsetzung von gemischt substituierten Methyl- und Halogen-o-benzochinonen mit Olefinen

Zur Prüfung des Einflusses der Substituenten auf den Reaktionsverlauf haben wir folgende o-Benzochinone mit einer Auswahl von Olefinen umgesetzt:

[9]) Vgl. Retrodien-Zerfall in der Fulven-Reihe. K. Alder und W. Trimborn, A. 566, 58 (1950).

Tetrabrom-o-chinon, Trichlor-methyl-o-chinon, Dichlor-dimethyl-o-chinon

Die Addukte an Tetrabrom-o-chinon entsprechen in jeder Hinsicht denen der Tetrachlor-Verbindung, wie sie in der Tab. auf S. 90—92 mit den Formelzahlen I, II, IV—XII, XIV, XV aufgeführt sind.

Die beiden anderen o-Chinone wurden nur mit Styrol, Inden und Cyclopentadien zur Reaktion gebracht. Im Falle des Cyclopentadiens wurden hier nur die Addukte nach Reaktionstyp B, entsprechend der Formel VI, isoliert.

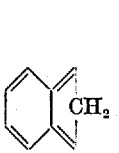
Die *endo*-Diketone, die sich von Dichlor-dimethyl-o-chinon ableiten, bilden keine Hydrate. Offenbar liegt dies daran, daß hier nicht beide Nachbarstellen zur Diketo-Gruppe durch Halogen substituiert sind (vgl. Chloral).*)

Versuch einer Deutung der Additionsvorgänge nach A bzw. B.

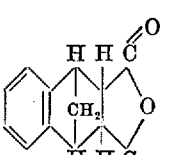
Zunächst ist auffällig, daß mit den untersuchten o-Benzochinonen die typischen dienophilen Komponenten wie Maleinsäureanhydrid oder Acryl-Derivate nicht reagieren. Dieses Verhalten erinnert an den Dehydro-indigo, der sich ebenfalls, wie Pummerer[10]) gezeigt hat, wohl mit Styrol, nicht aber mit Maleinsäureanhydrid umsetzt.

Die Anlagerung von Maleinsäureanhydrid an Inden[11]) bleibt unter den üblichen Bedingungen der Dien-Synthese aus, erfolgt aber bei hoher Temperatur (250°) und hat — wie die Konstitution des Endproduktes (XXXVII) wahrscheinlich macht — eine primäre Umlagerung des Indens zu einem o-Chinodimethid (XXXVI) zur Voraussetzung.

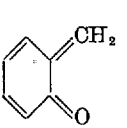
Auch die von Hultzsch[12]) beobachtete Umsetzung von Styrol und Saligenin zu α-Phenylchroman (XXXIX) verläuft bei hoher Temperatur und erst nach Umwandlung des letzteren in das o-Chinomethid (XXXVIII). Dieses äußert allerdings noch nicht die für das Cl_4-o-Ch charakteristische Selektivität dienophilen Komponenten gegenüber, da z. B. Styrol wie aber auch Maleinsäurederivate glatt — wenn auch erst bei höherer Temperatur — addiert werden.



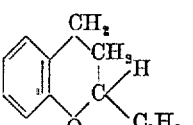
XXXVI



XXXVII



XXXVIII



XXXIX

*) Ob die Unbeständigkeit der nichtsubstituierten o-Chinone im Ablauf einer Reaktionsfolge nach A oder B zu sehen ist, wobei das o-Benzochinon eine Doppelrolle als Dien und dienophile Komponente übernehmen kann, soll noch geprüft werden. Es liegt nahe, die Beziehung zwischen natürlich vorkommenden o-Chinonen des Indols bzw. der Chinolin-chinone als Chromogen für Melanine bzw. Omochrome und Omatine im Sinne der Reaktionsschemata A bzw. B zu diskutieren und experimentell zu prüfen [vgl. Angew. Ch. 61, 442 (1949)].

[10]) A. 544, 206 (1940).

[11]) K. Alder, F. Pascher und H. Vagt, B. 75, 1501 (1942).

[12]) J. pr. 158, 275 (1941).

Hieran schließen sich eng die Versuche von Schönberg[3]) an, der gezeigt hat, daß man an Benzil bzw. 9,10-Phenanthrenchinon im Sonnenlicht Olefine addieren kann, deren Reaktionsvermögen — wie eine Durchsicht der umgesetzten Olefine ergibt — gebunden ist an die Abwesenheit eines Carbonyls in Konjugation zur CC-Doppelbindung.

Letztere Umsetzungen, die zu ihrem Ablauf der Aktivierung durch Licht bedürfen, können, wie Schönberg bereits andeutet und Eugen Müller[13]) ausführlich erörtert, über aktivierte Formen (Ylide oder π-Komplexe oder angeregte Triplettzustände) erfolgen, worunter man 2 „vereinzelte" Elektronen mit parallelem Spin verstehen kann.

Mit dieser angeregten Form reagiert das Olefin zu Derivaten des Phenanthrodioxans (Schönberg) (XVIII) bzw. Chromans (Hultzsch) (XXXIX).

Die Triebkraft für diesen Reaktionsablauf ist zweifellos das Bestreben der Molekeln, in den energiearmen aromatischen Zustand zurückzukehren, eine Tendenz, die im tetrasubstituierten o-Benzo-chinon so dominierend in den Vordergrund zu treten scheint, daß sich bereits bei Zimmertemperatur in kräftig exothermer Reaktion die Additionen vollziehen. Ob und in welcher Weise die olefinische Komponente aktiviert wird, ist noch ungewiß.

Die Umsetzung nach dem Reaktionsschema B ist in formaler Hinsicht eine Dien-Reaktion. Die alleinige Anwesenheit von 4 Substituenten dürfte die Reaktionsspezifität nicht so weit bestimmen, daß Maleinsäureanhydrid und Acryl-Derivate nicht mehr addiert werden können. Wird doch Maleinsäureanhydrid leicht an Ergosterin addiert[14]), an dessen Dien-System nicht weniger als 4 Verzweigungen ansetzen[15]),[16]).

Bei den o-Chinonen kann man — und dies soll zunächst nur als Arbeitshypothese gelten — eine Wechselwirkung zwischen Dien-System im Ring und der konkurrierenden exocyclischen o-Dicarbonyl-Struktur annehmen. Wie Tab. 1 zeigt, stehen beim Cyclopentadien die beiden Reaktionstypen gleichberechtigt nebeneinander.

Eine wesentliche Eigenschaft haben die Reaktionsabläufe A und B mit den Dien-Synthesen gemeinsam. In der ersten Phase der Reaktion tritt fast immer eine deutliche Dunkelfärbung ein, die im Einklang mit den Vorstellungen von Diels und Alder[17]) wohl darauf zurückzuführen ist, daß der endgültigen Neuverknüpfung der Valenzen die Bildung eines lockeren Addukts von besonderem Resonanzcharakter vorausgeht.

Daß die für o-Benzochinone typische Verknüpfung der funktionellen Gruppen im Ring eine unerläßliche Voraussetzung zum Ablauf einer Reaktion nach A oder B darstellt, geht daraus hervor, daß *cis,cis*-Tetrachlor-muconsäure[18]) (auch hier stehen 2 Carbonyle in Konjugation zu einem konjugierten CC-Doppelbindungssystem) mit den als reaktionsbereit befundenen Olefinen (Styrol, Inden, Cyclopentadien) nicht reagiert. Der negative Ausgang dieser Versuche kann allerdings auch damit zusammenhängen, daß sich die *cis,cis*-Tetrachlor-muconsäure durch Lactonisierung der Umsetzung mit den Olefinen entzieht.

[13]) Fortschritte d. Chem. Forschung Bd. I.

[14]) A. Windaus und A. Lüttringhaus, B. 64, 850 (1931); A. Windaus, H. Inhoffen und S. v. Reichel, A. 510, 248 (1934).

[15]) Vgl. auch Dien-Synthesen mit Tetraphenyl-cyclopentadienon. W. Dilthey, B. 66, 1627 (1933), B. 67, 495, 1959, 2004 (1934), B. 68, 1159 (1935), J. pr. 148, 53 (1937).

[16]) Vgl. auch Tetrachlor-cyclopentadienon. Th. Zincke, B. 26, 515 (1893), A. 272, 243 (1893), A. 367, 1 (1909), A. 394, 7 (1912).

[17]) Vgl. K. Alder, „Die Methoden d. Dien-Synthese" i. Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. I, 2, II_2.

[18]) P. Karrer, Helv. 32, 1019 (1949).

Über die Dehydrierung mit tetrahalogenierten o-Chinonen

Bekanntlich kann man auf einfachste Weise mit Chloranil als Wasserstoffacceptor Dehydrierungen durchführen. Es lag nahe, die ebenfalls leicht zugänglichen tetrahalogenierten o-Chinone auf ihre Eignung als Dehydrierungsmittel zu prüfen[19]). Es läßt sich zeigen, daß Cyclohexadien, Dialin und Tetralin in Tetrachlorkohlenstoff bzw. Benzol glatt in die aromatischen Grundkohlenwasserstoffe und Tetrachlor-brenzkatechin umgewandelt werden. Als Nebenprodukte erhält man mit Cyclohexen und Cyclohexadien noch Verbindungen, die im Versuchsteil näher beschrieben sind.

Chinhydrone der Tetrahalogen-o-benzochinone

Bereits Zincke[19]) hat beobachtet, daß Tetrachlor-o-chinon mit Dimethylanilin tief gefärbte Chinhydrone bildet. Es läßt sich leicht zeigen, daß — übrigens analog dem Chloranil — auch aliphatische tertiäre Amine, z. B. Triäthylamin zur Chinhydronbildung befähigt sind.

Dieser Vorgang ist wohl derart zu deuten, daß die einsamen Elektronen am Stickstoff mehr oder weniger an der Diketo-struktur anteilig werden und damit die p- und o-Chinone in einen Zustand versetzen, der zwischen aromatischer und chinoider Struktur liegt und dann durch eine besonders intensive Lichtabsorption gekennzeichnet ist.

Das dem p-Benzo-chinhydron entsprechende o-Benzo-chinhydron ist bereits von Zincke[19]) und später von Jackson[20]) aus Tetrachlor-o-chinon und Tetrachlor-brenzkatechin dargestellt worden.

Vor kurzem haben Criegee und Klonk[21]) gezeigt, daß α-Oxyketone in Gegenwart von Sauerstoff und Erdalkaliionen zur Bildung gefärbter Komplexe befähigt sind.

Michaelis und Gramick[22]) haben kurz vorher gezeigt, daß 9,10-Phenanthrenchinon und sein Reduktionsprodukt mit Calciumhydroxyd z. B. grüne Phenanthren-merichinone bilden.

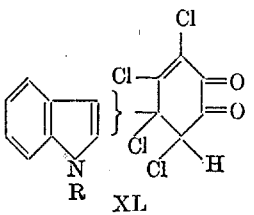
Ein Gemisch aus Tetrachlor-o-chinon und dem zugehörigen Brenzkatechin-Derivat gibt in Dioxan mit gesättigter Barytlösung eine blaugrüne Färbung, die wir auch auf Merichinon-Bildung zurückführen.

Umsetzung von N-Alkylindol mit Tetrachlor-o-chinon

Zwischen N-Methyl- bzw. N-Aethyl-indol und Cl_4-o-Ch vollzieht sich unter Bildung einer tiefgefärbten Zwischenverbindung eine

[19]) Vgl. B. **20**, 1776 (1887).
[20]) Am. Soc. **39**, 497 (1908).
[21]) A. **564**, 1 (1949).
[22]) Am. Soc. **70**, 624 (1948).

Umsetzung, die zu einem schön kristallisierten, bichromatfarbenen Addukt führt. Dieses ist außerordentlich empfindlich gegen Säuren und Laugen, sogar gegen so schwache Basen wie o-Phenylendiamin, so daß wegen der stets erfolgenden Bildung schwarzer amorpher Produkte eine Aussage über die Konstitution auf chemischem Wege bis jetzt nicht möglich war. Das UV-Absorptionsspektrum weicht wesentlich von dem der o-Diketone ab, so daß wir heute annehmen müssen, daß diese Addukte nicht in die Klasse der Diketone einzureihen sind, sondern wahrscheinlich auf dem Wege der substituierenden Addition[17]) zustande kommen (XL).



XL

Es liegt auf der Hand, daß die Kenntnis dieses Additionsvorganges möglicherweise Einblick in den Mechanismus der Melaninbildung vermittelt. Wir wollen deshalb diese Umsetzung noch genauer untersuchen.

Es ist uns eine angenehme Pflicht, den Farbwerken Höchst, insbesondere Herrn Dr. G. Ehrhart und Herrn Dr. E. Fischer für die tatkräftige Förderung dieser Untersuchungen zu danken.

Frl. Marx, die einen großen Teil der Analysen durchgeführt hat, sprechen wir auch an dieser Stelle unseren Dank aus.

Beschreibung der Versuche

Bei der Durchführung der im folgenden beschriebenen Additionsreaktionen wurden die Komponenten in Benzol gelöst oder auch ohne Lösungsmittel zur Einwirkung gebracht. Das Olefin wurde jeweils im Überschuß angewandt. Je nach der Reaktionsfähigkeit der Komponenten wurde bei Temperaturen zwischen 20° und 100° gearbeitet. Bei höheren Temperaturen wurden wegen der Zersetzlichkeit der o-Chinone keine Versuche durchgeführt. In den weitaus meisten Fällen trat die Reaktion schon innerhalb weniger Minuten ein und konnte in allen Fällen an der Farbänderung von rot nach gelb in ihrem Fortschreiten beobachtet werden.

Bei allen Reaktionen, die zur Bildung von Diketonen (Reaktionstyp B) führten, erwies es sich als zweckmäßig, nach dem Farbumschlag der Reaktionslösung etwas Wasser zuzusetzen, um die Diketon-Addukte in Form ihrer gut kristallisierenden und in Benzol unlöslichen Hydrate zur Abscheidung zu bringen.

In den meisten Fällen, bei denen keine Kristallabscheidung aus benzolischer Lösung nach Wasserzusatz erfolgte, lagen Ätheraddukte (Reaktionstyp A) vor, die im allgemeinen nach Abdampfen des Benzols durch Anreiben mit Methanol oder Essigester zur Kristallisation gebracht wurden.

Diketone, die keine Hydrate bildeten, wurden als Chinoxaline aus methanolisch-essigsaurer Lösung abgeschieden und in ihrer Ausbeute bestimmt.

Beispiele: IV, VI, VIII und die VI und VIII entspr. Brom-Derivate.

Chinoxaline. Zum Nachweis der o-Diketo-Gruppierung wurden sämtliche beschriebenen Diketone in etwa der dreifachen Menge gleicher Teile Methanol und Eisessig gelöst und mit überschüssiger konz. methanolischer o-Phenylendiaminlösung versetzt. Nach dem Erwärmen auf 100° schied sich nach wenigen Minuten das Chinoxalin ab. Eisessig spielt in diesem Falle nicht nur die Rolle eines Lösungsmittels, sondern bewirkt auch die Dehydratisierung, denn die wasserfreien Diketone lassen sich auch in Abwesenheit von Eisessig kondensieren.

Sämtliche im folgenden beschriebenen Chinoxaline lösen sich mit gelber bis orangeroter Farbe in konz. Schwefelsäure auf. Diese Eigenschaft teilen sie mit bereits beschriebenen Chinoxalinen.

Phenylhydrazone. Die Phenylhydrazonbildung erfolgt im allgemeinen nach Auflösung in der dreifachen Menge Eisessig bei 100° und ist durchschnittlich in 5 Minuten beendet. Beim Erkalten scheiden sich die Monophenylhydrazone in leuchtend gelben Kristallen ab.

Dehydratisierung. Zur Bestimmung des Wassergehalts wurden die Diketonhydrate in einer Trockenpistole über Phosphorpentoxyd bei 80—135°, je nach dem Schmp. der Substanz, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die wasserfreien Diketone sind intensiv kanariengelb.

Additionen an Tetrachlor-o-chinon[20])

1. Addition von Styrol (I)

10 g Cl_4-o-Ch, in 75 ccm Benzol gelöst, werden mit 10 ccm stabilisiertem Styrol (1% Hydrochinon) versetzt. Hierbei färbt sich die Lösung zunächst dunkler und nach kurzem Sieden (Wasserbad 15 Min.) gelborange. Das Addukt kristallisiert nach Zusatz von 2 ccm Wasser im Laufe von 24 Stunden als Hydrat aus. Die Kristalle sind farblose, gut ausgebildete Stäbchen, die durch Waschen mit kaltem Benzol leicht rein erhalten werden können. Das farblose Addukt löst sich in heißem

Benzol unter Dehydratisierung mit gelber Farbe und erscheint beim Erkalten nur als mikrokristallines Pulver. Ausbeute 11,8 g (79% d. Th.). Schmp. 168—170° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung (sintert ab 162—165°).

$C_{14}H_8O_2Cl_4 \cdot H_2O$ (367,9)	Ber.	C 45,7	H 2,7	Cl 38,6	H_2O 4,9
	Gef.	» 45,7	» 2,9	» 37,5	» 5,7

Der zu hoch gefundene Wasserwert kommt dadurch zustande, daß die Substanz beim Trocknen (130°) sublimiert. Das wasserfreie Diketon ist kanariengelb und schmilzt bei 133°.

Chinoxalin. Feine, farblose Nadeln aus Methanol. Schmp. 184°.

$C_{20}H_{12}N_2Cl_4$ (422,0)	Ber.	C 57,0	H 2,8	N 6,6
	Gef.	» 56,9	» 2,9	» 6,7

Phenylhydrazon. Leuchtend gelbe Nadeln aus Benzol-Methanol. Schmp. 230°.

$C_{20}H_{14}ON_2Cl_4$ (440,0)	Ber.	C 54,6	H 3,2	N 6,4
	Gef.	» 54,4	» 3,4	» 6,4

2. *Addition von Inden* (II)

Dieses Addukt wird unter Einhaltung der für das Styroladdukt (I) oben wiedergegebenen Bedingungen erhalten. Die Dunkelfärbung der Lösung beim Zusammengeben der Reaktionspartner ist bei dieser Addition besonders deutlich. Die Dehydratisierung erfolgt leichter als bei dem entsprechenden Styroladdukt (I). Auch Sonnenbestrahlung bewirkt bereits eine oberflächliche Gelbfärbung. Ausbeute 61% d. Th. Gedrungene farblose Kristalle. Schmp. 110—113° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung (sintert ab 107°). U.V.-Spektrum siehe Fig. 1 auf S. 109.

$C_{15}H_8O_2Cl_4 \cdot 3\,H_2O$ (415,9)	Ber.	C 43,3	H 3,4	H_2O 13,0
	Gef.	» 43,7	» 3,8	» 14,3

Chinoxalin. Farblose Nadeln aus Methanol. Schmp. 214° (u. Z.).

$C_{21}H_{12}N_2Cl_4$ (434,0)	Ber.	C 58,2	H 2,8	N 6,5
	Gef.	» 58,0	» 3,1	» 6,4

Phenylhydrazon. Leuchtend gelbe Nadeln aus Methanol-Eisessig. Schmp. 226° (u. Z.).

$C_{21}H_{14}ON_2Cl_4$ (452,0)	Ber.	N 6,2	Gef. N 6,3

3. *Addition von ω-Bromstyrol*[23]) (III)

Eine Mischung von 3 g Cl_4-o-Ch, 5 ccm Benzol und 5 g Bromstyrol wird eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zusatz von Wasser kristallisiert aus dem öligen, gelbbraunen Produkt innerhalb von 24 Std. das Diketonhydrat aus. Dieses läßt sich mit Benzol rein weiß waschen. Ausbeute 60% d. Th. Farblose Prismen, die bei 150° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung schmelzen. (Wird ab 125° gelb.)

$C_{14}H_7O_2Cl_4Br \cdot H_2O$ (446,9)	Ber.	C 37,6	H 2,0	H_2O 4,0
	Gef.	» 37,3	» 2,3	» 5,4

Chinoxalin (XXXIV). Farblose Tafeln aus Methanol. Schmp. 175° (u. Z.). Wird ab 150° gelb und erstarrt oberhalb 180° wieder zu gut ausgebildeten gelben Kristallen von Tetrachlorphenazin (XXXV).

$C_{20}H_{11}N_2Cl_4Br$ (501,0)	Ber.	C 48,0	H 2,2
	Gef.	» 48,1	» 2,4

[23]) Dargestellt nach C. Glaser, A. **154**, 155 (1870).

Trichlor-dihydrochinoxalin. Als Nebenprodukt bei der Chinoxalinbildung entsteht eine Verbindung, die in fast allen Lösungsmitteln unlöslich ist und so leicht abgetrennt werden kann. Die Analyse weist darauf hin, daß ein Dihydrochinoxalin durch Abspaltung von HBr und Kondensation unter Austritt von HCl und Wasser entstanden ist. Verfilzte Nadeln. Schmp. 335°.

$C_{20}H_{11}ON_2Cl_3$ (401,6)	Ber.	C 59,8	H 2,7	N 7,0
	Gef.	» 59,7	» 2,8	» 6,7

4. *Addition von Phenylacetylen*[24]) (IV)

Beim Erhitzen der beiden Komponenten in molarem Verhältnis — allein oder in wenig Benzol gelöst — tritt bald Entfärbung ein. Alle Versuche, ein kristallisiertes Hydrat zu erhalten, verliefen negativ. Das Addukt wurde deshalb als Chinoxalin isoliert.

Chinoxalin. Zum Unterschied von den übrigen Diketonen tritt die Kondensation bereits in methanolischer Lösung in der Kälte ein. Schwach rosa gefärbte Kristalle aus Benzol. Schmp. 225°.

$C_{20}H_{10}N_2Cl_4$ (420,0)	Ber.	C 57,2	H 2,4	N 6,7	Cl 33,7
	Gef.	» 57,5	» 2,6	» 6,7	» 32,2

5. *Addition von Acenaphthylen**)

5 g Cl_4-o-Ch, in 10 ccm Benzol gelöst, werden mit einer Lösung von 4 g Acenaphthylen in 15 ccm Benzol versetzt. Die Lösung färbt sich zunächst intensiv braun und erstarrt nach 1—2tägigem Stehen zu einem dunkelbraunen Kristallbrei. Aus Benzol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert, bildet das Diketonhydrat büschelförmige Nadeln vom Schmp. 268° (wird ab 140° gelb).

Das wasserfreie Diketon ist kanariengelb und schmilzt ebenfalls bei 268°.

$C_{18}H_8O_2Cl_4$ (398,0)	Ber.	C 54,3	H 2,0	
	Gef.	» 53,7	» 2,2	

Chinoxalin. Farbloses Kristallpulver vom Schmp. 254° (u. Z.).

$C_{24}H_{12}N_2Cl_4$ (470,0)	Ber.	C 61,3	H 2,6	N 6,0
	Gef.	» 61,2	» 2,6	» 5,9

6. *Addition von Butadien*

a) Umsetzungsprodukt 2:1 (VII). Beim Einleiten von Butadien in eine Lösung von 20 g Cl_4-o-Ch in 250 ccm Benzol erwärmt sich diese auf etwa 40°, wobei die Farbe bald nach gelb umschlägt. Da auch nach mehrtägigem Stehen keine Kristallisation erfolgte, wurde das Lösungsmittel abgedampft und der zähe Rückstand mit Methanol angerieben. Dabei schied sich ein prächtig kristallisierter Körper ab, der leicht abgetrennt werden konnte. Ausbeute 10% d. Th.

Lange, farblose Stäbchen aus Methanol oder Essigester. Schmp. 132°.

$C_{14}H_{12}O_2Cl_4$ (353,9)	Ber.	C 47,5	H 3,4	Cl 40,1
	Gef.	» 47,5	» 3,9	» 42,2

b) Umsetzungsprodukt 1:1 (VIII). Das Filtrat des Adduktes 2:1 (VII) gab mit o-Phenylendiamin ein Chinoxalin, das sich von einem Diketon der Zusammensetzung 1:1 ableitete. Ausbeute 12% d. Th. Feine farblose Nädelchen aus Methanol. Schmp. 204° unter Gelbfärbung.

$C_{16}H_{10}N_2Cl_4$ (372,0)	Ber.	C 51,7	H 2,7	N 7,5
	Gef.	» 51,9	» 3,0	» 7,5

[24]) Dargestellt nach W. Manchot, A. 387, 279 (1912).

*) Diplomarbeit E. Lingnau.

Der Versuch, das Diketon in Substanz zu isolieren, verlief negativ, da zu etwa 80%, vielleicht durch Mischpolymerisation entstandene, halogenhaltige Harze die Kristallisation verhinderten.

7. Addition von Cyclopentadien

a) Umsetzungsprodukt Reaktionstyp A (V). 20 g Cl_4-o-Ch und 15 ccm Cyclopentadien werden in je 60 ccm Benzol gelöst und auf dem Wasserbad zur Reaktion gebracht. Selbst nach tagelangem Stehen tritt keine Kristallisation ein. Das Benzol wird abgedampft und der zähe, schwachgelbe Rückstand mit Methanol angerieben. Es scheiden sich Kristalle ab, die aus Methanol umgelöst werden. Ausbeute 64% d. Th. Farblose Nadeln, die bei 109° schmelzen.

$C_{11}H_6O_2Cl_4$ (311,9)	Ber.	C 42,3	H 1,9	Cl 45,5
	Gef.	» 42,1	» 2,0	» 45,6

b) Umsetzungsprodukt Reaktionstyp B (VI). Nach Abscheidung von V kann aus dem methanolischen Filtrat ein Chinoxalin erhalten werden. Ausbeute 23% d. Th. Prächtige, stark lichtbrechende Prismen. Schmp. 215° (u. Z.).

$C_{17}H_{10}N_2Cl_4$ (384,0)	Ber.	C 53,2	H 2,6	N 7,3
	Gef.	» 53,2	» 2,9	» 7,5

Das Diketon selbst konnte nicht gefaßt werden.

8. Addition von 2,3-Dimethylbutadien (IX)

Um die Heftigkeit der Reaktion abzuschwächen, mit der die beiden Komponenten in unverdünntem Zustand reagieren, werden 20 g Cl_4-o-Ch in 100 ccm Benzol gelöst und mit 30 ccm Dimethylbutadien bis zur Gelbfärbung erwärmt. Nach Abdampfen des Benzols und Anreiben mit Methanol erstarrt die Masse zu einem festen Kristallkuchen. Farblose Stäbchen aus Methanol. Aus Essigester erhält man cm-lange Kristalle. Ausbeute 22 g (84% d. Th.). Schmp. 132°.

$C_{18}H_{20}O_2Cl_4$ (410,0)	Ber.	C 52,7	H 4,9	
	Gef.	» 52,8	» 5,1	

9. Addition von 1,4-Diphenylbutadien[25]) (X)

Wenn man eine Mischung von je $^1/_{100}$ Mol der beiden Komponenten mit einem ccm Benzol befeuchtet und auf 100° erwärmt, so tritt bald Reaktion ein, wobei sich das Gemisch zunächst verflüssigt und dann bald zu einer braungelben Masse erstarrt. Aus Methanol-Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 146°.

$C_{22}H_{14}O_2Cl_4$ (452,0)	Ber.	C 58,5	H 3,1	
	Gef.	» 58,8	» 3,1	

10. Addition von asymm. Diphenyläthylen[26]) (XI)

5 g Cl_4-o-Ch, 2 ccm asymm. Diphenyläthylen und 2 ccm Benzol werden auf dem Wasserbad erwärmt. Unter Aufsieden entfärbt sich die Lösung und erstarrt beim Abkühlen zu in Methanol fast unlöslichen Kristallen. Aus Essigester-Methanol umkristallisiert schmilzt das Addukt bei 240°.

$C_{20}H_{12}O_2Cl_4$ (426,0)	Ber.	C 56,4	H 2,8	
	Gef.	» 56,4	» 2,8	

11. Addition von Stilben[27]) (XII)

In molarem Verhältnis geben die beiden Komponenten bei 100° zunächst eine dunkel gefärbte Schmelze, die nach etwa einstündigem Erhitzen zu einer hell-

[25]) Dargestellt nach Org. Synth. II, 229.
[26]) Dargestellt nach Org. Synth. I, 221.
[27]) Dargestellt nach Th. Curtius, J. pr. (2) 39, 45 (1889).

braunen Masse erstarrt. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester läßt sich eine farblose, in schön ausgebildeten, durchsichtigen Prismen kristallisierende Substanz gewinnen, die bei 185° schmilzt.

$C_{20}H_{12}O_2Cl_4$ (426,0)	Ber.	C 56,4	H 2,8
	Gef.	» 56,4	» 3,0

12. Addition von Tolan[28]) (XIII)

In der Schmelze reagieren die Reaktionspartner im Gegensatz zur Umsetzung mit Stilben ohne wesentliche Farbänderungen. Durch Anreiben mit Methanol kristallisiert ein farbloser Stoff in schönen Nädelchen aus, der aber noch nicht einheitlich ist. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester wird das Addukt in derben, parallel angeordneten Kristallen erhalten. Schmp. 187°.

Die Verschiedenheit von XII wurde durch Mischschmp. (169°) bewiesen.

$C_{20}H_{10}O_2Cl_4$ (424,0)	Ber.	C 56,6	H 2,4
	Gef.	» 56,6	» 3,1

13. Addition von ω-Äthoxystyrol[24]) (XIV)

Molare Mengen der beiden Reaktionspartner reagieren allein oder in wenig Benzol gelöst rasch unter starker Erwärmung, wobei die Farbe nach gelbbraun umschlägt. Aus dem öligen Reaktionsprodukt scheidet sich im Verlauf einer Woche eine farblose Kristallmasse ab, die sich leicht mit Benzol und Methanol reinigen läßt. Aus Methanol kristallisiert das Addukt in gedrungenen, farblosen Kristallen vom Schmp. 110°.

$C_{14}H_{12}O_3Cl_4$ (394,0)	Ber.	C 48,8	H 3,1
	Gef.	» 48,9	» 3,2

14. Addition von Cumaron (XV)

In molarem Verhältnis liefern die beiden Komponenten eine tieffarbige Schmelze. Nach 5—6stündigem Erhitzen erkennt man das Ende der Reaktion daran, daß das Reaktionsgemisch vollständig zu einer gelbbraunen Masse erstarrt. Schmp. 162°.

$C_{14}H_6O_3Cl_4$ (363,9)	Ber.	C 46,2	H 1,7
	Gef.	» 46,4	» 1,8

15. Addition von N-Methylindol[29]) (XVI)

Die beiden Komponenten (je $^1/_{100}$ Mol) werden in je 60 ccm Benzol gelöst und in der Kälte zusammengegeben. Es tritt rasch Dunkelfärbung ein, die sich nach wenigen Minuten nach braunorange aufhellt. Gleichzeitig scheiden sich gelbe Kristalle ab, die aus Benzol umkristallisiert werden können. Das so gewonnene Addukt enthält Kristallbenzol und wird aus Azeton lösungsmittelfrei erhalten. Ausbeute 24%. Goldgelbes Kristallpulver. Schmp. 163° (u.Z.).

$C_{15}H_9O_2NCl_4$ (377,0)	Ber.	C 47,8	H 2,4	N 3,7
	Gef.	» 47,9	» 2,6	» 4,0

16. Addition von N-Äthylindol[29]) (XVII)

Die Reaktion nimmt den gleichen Verlauf wie mit N-Methylindol. Aus Dioxan oder Tetrahydrofuran umkristallisiert, bildet das Addukt ein goldgelbes Pulver, das bei 144° (u. Z.) schmilzt.

$C_{16}H_{11}O_2NCl_4$ (391,0)	Ber.	C 49,2	H 2,8	N 3,6
	Gef.	» 49,6	» 3,2	» 3,5

[28]) Dargestellt nach P. Lipp, B. **56**, 568 (1923).

[29]) Dargestellt nach R. Weißgerber, B. **43**, 3520 (1911).

Additionen an Tetrabrom-o-chinon[20])

1. Styrol (analog I). Br_4-o-Ch löst sich in der gleichen Gewichtsmenge Styrol in der Kälte glatt auf. Schon nach kurzer Zeit tritt Erwärmung ein, die durch Kühlung mit Leitungswasser auf 40—50° gehalten wird. Nach wenigen Minuten erstarrt das Reaktionsgemisch zu einer gelben Kristallmasse. Aus benzolischer Lösung scheidet sich das Diketon nach Zusatz von Wasser als farbloses Hydrat ab. Ausbeute 91% d. Th. Farblose Stäbchen. Schmp. 164° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung (sintert ab 158°).

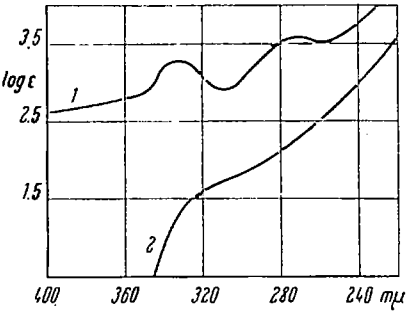


Fig. 1*)
1: (XVII) 2: (II) wasserfrei

$C_{14}H_8O_2Br_4 \cdot 1^1/_2\,H_2O$ (555,1) Ber. C 30,3 H 2,0 H_2O 4,9
Gef. » 30,5 » 2,3 » 5,1

Chinoxalin. Farblose gedrungene Kristalle aus Methanol, die bei 204° unter Gelbfärbung schmelzen.

$C_{20}H_{12}N_2Br_4$ (600,2) Ber. C 40,0 H 2,0
Gef. » 40,2 » 2,3

Phenylhydrazon. Leuchtend gelbe Nadeln aus Eisessig. Schmp. 230° (u. Z.)

$C_{20}H_{14}ON_2Br_4$ (618,2) Ber. N 4,5 Gef. N 4,7

2. Inden (analog II). Die Umsetzung mit Inden verläuft völlig analog wie oben beim Styroladdukt beschrieben. Aus Benzol und Wasser scheidet sich ein Dihydrat ab. Farblose rhombische Tafeln. Ausbeute 79% d. Th. Schmp. 104—108° (u. Z.). (Wird ab 75° gelb.)

$C_{15}H_8O_2Br_4 \cdot 2\,H_2O$ (576,1) Ber. C 31,3 H 2,1 H_2O 6,2
Gef. » 31,4 » 2,3 » 6,1

Chinoxalin. Farblose gedrungene Kristalle aus Methanol. Schmp. 224° unter Dunkelfärbung.

$C_{21}H_{12}N_2Br_4$ (612,2) Ber. C 41,2 H 2,0
Gef. » 41,4 » 2,2

Phenylhydrazon. Leuchtend gelbe Nadelbüschel aus Essigester. Schmp. 228° (u. Z.).

$C_{21}H_{14}ON_2Br_4$ (630,2) Ber. N 4,4 Gef. N 4,6

3. Phenylacetylen (analog IV). Eine Lösung von je $^1/_{100}$ Mol der beiden Komponenten in 20 ccm Benzol wird 15—20 Minuten erhitzt. Aus der gelben Lösung scheiden sich nach Wasserzusatz innerhalb von 24 Stunden feine farblose Nadeln ab. Die Analyse und der Trocknungsversuch sprechen dafür, daß das Diketonhydrat noch ein Kristallbenzol enthält. Schmp. 96° (u. Z.).

$C_{14}H_6O_2Br_4 \cdot H_2O \cdot C_6H_6$ (622,0) Ber. C 38,5 H 1,9 $H_2O+C_6H_6$ 6,5
Gef. » 38,1 » 2,0 » 6,7

Das getrocknete Diketon ist gelb und schmilzt bei 175°.

*) Für die Aufnahme der Absorptionsspektren Fig. 1 haben wir Herrn Dipl.-Chem. H. L. Schläfer, Phys. Chem. Inst., Frankfurt/M., zu danken.

Dihydro-chinoxalin. Bereits in der Kälte tritt unter Abscheidung einer farblosen Substanz Kondensation mit o-Phenylendiamin ein. Die Analyse macht es wahrscheinlich, daß bei der Kondensation nicht wie üblich 2 Molekeln Wasser, sondern 1 Molekel HBr und 1 Molekel Wasser abgespalten wurden. Verfilzte Nadeln aus Nitrobenzol. Schmp. 325°.

$C_{20}H_{11}ON_2Br_3$ (535,2) Ber. C 44,9 H 2,1 N 5,2
Gef. » 44,7 » 2,1 » 5,2

4. Butadien. a) Umsetzungsprodukt 2:1 (analog VII). Die Umsetzung mit Br_4-o-Ch verläuft völlig analog der bereits beschriebenen Addition an Cl_4-o-Ch (VII). Farblose Stäbchen aus Methanol, die bei 138° schmelzen. Die Ausbeute beträgt ebenfalls 10% d. Th., daneben 80% einer harzigen Masse.

$C_{14}H_{12}O_2Br_4$ (532,1) Ber. C 31,6 H 2,3
Gef. » 32,0 » 2,4

b) Umsetzungsprodukt 1:1 (analog VIII). Die Isolierung des Chinoxalins erfolgt völlig analog der Umsetzung mit Cl_4-o-Ch (VIII). Feine farblose Nadeln aus Methanol-Essigester. Schmp. 207° (u. Z.).

$C_{10}H_{10}N_2Br_4$ (550,1) Ber. C 35,0 H 1,8
Gef. » 35,0 » 1,9

5. 2,3-Dimethylbutadien (analog IX). Die Komponenten werden ohne Lösungsmittel in molarem Verhältnis in der Kälte zur Reaktion gebracht. Es tritt rasch Erwärmung ein, die durch Außenkühlung gemildert werden muß. Das zähe Reaktionsprodukt wird beim Anreiben mit Essigester kristallin und zeigt aus diesem Lösungsmittel unkristallisiert die gleichen derben Kristalle wie das Chloranaloge (IX). Schmp. 148°.

$C_{12}H_{20}O_3Br_4$ (588,2) Ber. C 36,8 H 3,4
Gef. » 36,9 » 3,5

6. Cyclopentadien. a) Umsetzungsprodukt Reaktionstyp A (analog V). Mit einer kalten Lösung von $^1/_{100}$ Mol Br_4-o-Ch in 20 ccm Benzol reagiert Cyclopentadien unter starker Erwärmung. Das gebildete Ätheraddukt läßt sich aus Essigester-Methanol gut umkristallisieren. Kleine prismatische Kristalle, die bei 123° schmelzen.

$C_{11}H_6O_2Br_4$ (490,1) Ber. C 27,0 H 1,2
Gef. » 27,0 » 1,3

b) Umsetzungsprodukt Reaktionstyp B (analog VI). In analoger Weise wie bei der Umsetzung mit Cl_4-o-Ch (VI) beschrieben, kann aus dem methanolischen Filtrat von oben ein Chinoxalin isoliert werden. Farblose Prismen aus Essigester. Schmp. 220° (u. Z.).

$C_{17}H_{10}N_2Br_4$ (562,2) Ber. N 5,0 Gef. N 5,1

7. 1,4-Diphenylbutadien (analog X). Die Umsetzung erfolgt unter den gleichen Bedingungen wie bei Cl_4-o-Ch (X) beschrieben. Farblose Nadeln aus Essigester. Schmp. 166°.

$C_{22}H_{14}O_2Br_4$ (630,2) Ber. C 42,0 H 2,2
Gef. » 42,1 » 2,2

8. Stilben (analog XII). In der Schmelze reagieren die Reaktionspartner wie bei der Umsetzung mit Cl_4-o-Ch (XII) beschrieben. Gedrungene Kristalle vom Schmp. 217°.

$C_{30}H_{18}O_2Br_4$ (604,2) Ber. C 39,8 H 2,0
Gef. » 40,1 » 2,0

9. Asymm. Diphenyläthylen (analog XI). Kleine rhombische Kristalle aus Essigester-Methanol, die bei 238° schmelzen.

$C_{20}H_{12}O_2Br_4$ (604,2) Ber. C 39,8 H 2,0
Gef. » 39,9 » 2,2

10. ω-Äthoxystyrol (analog XIV). Farblose Tafeln aus Methanol und wenig Essigester. Schmp. 122°.

$C_{16}H_{12}O_3Br_4$ (572,2) Ber. C 33,7 H 2,1
Gef. » 34,0 » 2,0

11. Cumaron (analog XV). Innerhalb von 1—2 Stunden reagieren molare Mengen der beiden Komponenten in der Schmelze unter Bildung eines zähen Harzes, das mit Essigester aufgekocht, kristallin erstarrt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester schmilzt das Addukt bei 199°.

$C_{14}H_6O_3Br_4$ (542,1) Ber. C 31,1 H 1,1
Gef. » 31,2 » 1,3

Additionen an Trichlor-methyl-o-chinon[30])

1. Styrol. Im Gegensatz zu der Umsetzung mit Cl_4-o-Ch (I) und Br_4-o-Ch reagieren molare Mengen von Cl_3-o-Ch und Styrol erst beim Erwärmen. Die Aufarbeitung führt zu einem farblosen Monohydrat. Wohlausgebildete Stäbchen aus Benzol-Wasser. Schmp. 155—158° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung (wird ab 120° gelb).

$C_{15}H_{11}O_2Cl_3 \cdot H_2O$ (347,5) Ber. C 51,9 H 3,7
Gef. » 52,4 » 4,0

Chinoxalin. Feine Nadelbüschel aus Essigester-Methanol. Schmp. 180°.

$C_{21}H_{15}N_2Cl_3$ (401,6) Ber. C 62,9 H 3,7 N 7,0
Gef. » 63,0 » 4,1 » 7,2

2. Inden. Auch bei dieser Addition tritt die Reaktion erst in der Wärme ein. Die übliche Aufarbeitung führt zu einem farblosen Hydrat. Schmp. 100° (u. Z.).

Chinoxalin. Feines Kristallpulver aus Essigester. Schmp. 224° (u.Z.)

$C_{22}H_{15}N_2Cl_3$ (413,6) Ber. C 64,0 H 3,6 N 6,8
Gef. » 64,2 » 3,8 » 6,9

3. Cyclopentadien. Das Chinon wird, in der fünffachen Menge Benzol gelöst, mit einem Überschuß von Cyclopentadien in der Kälte versetzt und erwärmt. Es tritt rasch Gelbfärbung ein. Nach Zusatz von Wasser und Petroläther scheidet sich das Addukt in fast farblosen rhombischen Tafeln ab. Schmp. 86° (u.Z.).

Chinoxalin. Durchsichtige, stark lichtbrechende Prismen aus Essigester. Schmp. 226° unter Gelbfärbung.

$C_{18}H_{13}N_2Cl_3$ (363,6) Ber. C 59,5 H 3,6 N 7,7
Gef. » 59,7 » 3,7 » 8,0

Additionen an Dichlor-dimethyl-o-chinon[30])[31])

1. Styrol. Die Addition verläuft bei molarem Verhältnis der Reaktionskomponenten erst bei 100°. Der Versuch, auf üblichem Weg ein Hydrat zu erhalten, verlief negativ. Dagegen konnte das wasserfreie Diketon durch Zusatz von Petroläther in leuchtend gelben Kristallen erhalten werden. Schmp. 184—186°.

$C_{16}H_{14}O_2Cl_2$ (311,1) Ber. C 61,9 H 4,5
Gef. » 62,2 » 4,8

[30]) Dargestellt nach Th. Zinke, B. 27, 560 (1894).
[31]) Dargestellt nach B. Francke, A. 296, 201 (1897).

Chinoxalin. Farblose Nadeln aus Methanol. Schmp. 151°.

$C_{22}H_{18}N_2Cl_2$ (381,1) Ber. N 7,4 Gef. N 7,6

2. Inden. Das Diketon-Addukt bildet sich unter den gleichen Reaktionsbedingungen, die sich auch bei der Umsetzung von Styrol bewährt haben. Aus Benzol-Petroläther gelbe, durchsichtige Prismen, die noch Kristallbenzol enthalten. Dieses wird i. V. bei 80° abgegeben. Schmp. 149°.

$C_{17}H_{14}O_2Cl_2$ (321,1) Ber. C 63,6 H 4,4
Gef. » 63,6 » 4,6

Chinoxalin. Feine farblose Nadeln vom Schmp. 197° (u. Z.).

$C_{23}H_{18}N_2Cl_2$ (393,1) Ber. N 7,1 Gef. N 7,1

3. Cyclopentadien. Im Gegensatz zu den Umsetzungen mit Cl_4-o-Ch (V und VI), Br_4-o-Ch und Cl_3-o-Ch reagiert das Cyclopentadien mit Cl_2-o-Ch in molarem Verhältnis auch ohne Lösungsmittel in der Kälte nicht. Erst beim Erwärmen tritt Farbumschlag ein. Aus Benzol-Petroläther gelbe Blätter. Schmp. 168°.

$C_{13}H_{12}O_2Cl_2$ (271,0) Ber. C 57,6 H 4,4
Gef. » 57,5 » 4,5

Chinoxalin. Farblose, rhombische Prismen aus Essigester. Schmp. 210° u. Z.

$C_{19}H_{16}N_2Cl_2$ (343,1) Ber. N 8,2 Gef. N 8,3

Abbaureaktionen zur Konstitutionsermittlung

Addukte nach Reaktionstyp B

1. Konstitutionsbeweis für das Styroladdukt (I)

a) Alkalische Aufspaltung zu 4,5-Dichlor-dihydro-diphenyl-dicarbonsäure-(3,6) (XXII)

36,6 g Diketon (I) werden mit überschüssiger 2 n-Natronlauge in der Kälte behandelt. Unter schwacher Erwärmung tritt Reaktion ein und das Diketon geht langsam in Lösung. Die Umsetzung wird durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbad beendet. Anteilweise Zugabe von verd. Säure zur erkalteten, alkalischen Lösung bewirkt zunächst Abscheidung dunkler harziger Produkte, weitere Säurezugabe führt zur Abscheidung einer farblosen Substanz, die aus verd. Alkohol wasserfrei kristallisiert. Farblose Stäbchen vom Schmp. 235°. Ausbeute 64% d. Th.

$C_{14}H_{10}O_4Cl_2$ (313,0) Ber. C 53,7 H 3,2 Cl 22,7 Äquiv. 2
Gef. » 53,8 » 3,3 » 22,6 » 2,2

Dimethylester. Entsteht in quantitativer Ausbeute mit ätherischer Diazomethan-Lösung. Farblose Stäbchen aus verd. Methanol. Schmp. 78°. UV.-Spektrum siehe Fig. 2 auf S. 114.

$C_{16}H_{14}O_4Cl_2$ (341,1) Ber. C 56,4 H 4,1 OCH_3 18,2
Gef. » 56,5 » 4,3 » 18,2

b) Oxydativer Abbau von XXII zu Benzoesäure

In sodaalkalischer Lösung wird die Dicarbonsäure zunächst in der Kälte, dann bei etwa 90° mit $KMnO_4$ oxydiert. Nach Ausäthern der angesäuerten Lösung erhält man eine durch harzige Beimengungen verunreinigte Substanz, die durch fraktionierte Destillation i. V. gereinigt wird und sich als Benzoesäure erweist (Mischschmp.).

c) Aromatisierung von XXII zur 4-Chlor-diphenyl-dicarbonsäure-(3,6) (XXIII)

Werden die Dicarbonsäure XXII oder ihr Ester drei Stunden lang mit überschüssiger 4 n wäßriger Natronlauge gekocht, so fällt nach dem Ansäuern ein farbloser Stoff aus, der sich aus 50-proc. Methanol umkristallisieren läßt und derbe, prismatische Kristalle bildet. Schmp. 263°.

$C_{14}H_9O_4Cl$ (276,6) Ber. C 60,5 H 3,3 Äquiv. 2,0
Gef. » 60,8 » 3,6 » 1,9

Dimethylester. (Diazomethan). Farblose glänzende Blättchen aus Methanol. Schmp. 69°.

$C_{16}H_{13}O_4Cl$ (304,7) Ber. C 63,1 H 4,3
Gef. » 63,1 » 4,3

d) Ringschluß zur 2-Chlor-fluorenon-carbonsäure-(3) (XXIV)

Beim Destillieren der gut getrockneten Dicarbonsäure (XXIII) unter normalem Druck tritt zunächst Gasentwicklung und Abspaltung von Wasser ein. Dann geht ein Stoff über, der zu langen gelben Nadeln erstarrt.

Zum gleichen Produkt gelangt man, wenn man die Dicarbonsäure (XXIII) in konz. Schwefelsäure löst und bei 100° auf dem Wasserbad einige Minuten behandelt, wobei eine intensive Gelbfärbung eintritt. Nach dem Erkalten wird auf Eis gegossen, und das abgeschiedene gelbe Produkt aus Methanol umkristallisiert. Verfilzte gelbe Nädelchen vom Schmp. 265°.

$C_{14}H_7O_3Cl$ (258,6) Ber. C 65,0 H 2,7 Äquiv. 1,0
Gef. » 65,0 » 2,9 » 1,1

e) Decarboxylierung von XXIV zu 2-Chlor-fluorenon

Beim Destillieren der Monocarbonsäure mit Kupferpulver wird unter CO_2-Entwicklung ein gelbes, kristallines Destillat erhalten, das nach Entfernen der sauren Bestandteile durch Auskochen mit verd. Natronlauge aus Methanol umkristallisiert werden kann. Lange, leuchtend gelbe Nadeln vom Schmp. 123°.

Durch Mischschmp. wurde die Substanz eindeutig als 2-Chlor-fluorenon identifiziert[7]).

$C_{12}H_7OCl$ (214,6) Ber. C 72,8 H 3,3
Gef. » 73,0 » 3,6

f) Fluorenon und Diphenyl als Abbauprodukte

Bei der Destillation der Dicarbonsäure XXIII mit Kupferpulver färbte sich dieses durch Abspaltung von Halogen grün. Das von sauren Bestandteilen befreite Destillat erwies sich als halogenfrei und lieferte nach fraktionierter Kristallisation aus Methanol einen farblosen und einen gelben Stoff, die durch Mischschmp. als Diphenyl und Fluorenon erkannt werden konnten.

2. Abbau des Indenaddukts (II)

a) Alkalische Aufspaltung zur 2,3-Dichlor-dihydro-fluoren-dicarbonsäure-(1,4) (XXV)

Die alkalische Aufspaltung verläuft hierbei nur mit einer Ausbeute von 55% d. Th. Die Säure ist ein Monohydrat und schmilzt nach mehrmaligem fraktioniertem Umfällen bei 243°.

$C_{13}H_{10}O_4Cl_2 \cdot H_2O$ (343,1) Ber. C 52,5 H 3,5 H_2O 5,3 Äquiv. 2,0
Gef. » 52,1 » 3,0 » 5,4 » 2,3

Dimethylester. (Diazomethan). Farblose Stäbchen aus wäßrigem Methanol. Schmp. 79°.

$C_{17}H_{14}O_4Cl_2$ (353,1) Ber. C 57,9 H 4,0 OCH_3 17,6
Gef. » 58,0 » 3,9 » 17,8

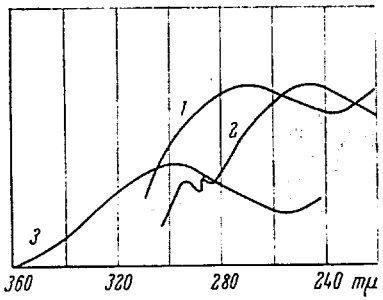


Fig. 2*)
1: Zimtsäure 2: Styrol
3: Ester von XXII u. XXV

b) Oxydation von XXV zur 2,3-Dichlor-fluorenon-dicarbonsäure-(1,4) (XXVI)

In sodaalkalischer Lösung wird die Dicarbonsäure zunächst in der Kälte, dann bei 90° durch $KMnO_4$ oxydiert. Die von Braunstein befreite Lösung ist gelb gefärbt und ergibt beim Ansäuern einen hellgelben Stoff, der aus Methanol in hellgelben Nadeln kristallisiert, die bei 304° schmelzen.

$C_{15}H_8O_5Cl_2$ (339,1)
Ber. C 53,2 H 2,4 Äquiv. 2,0
Gef. » 53,3 » 2,2 » 2,2

Dimethylester (Diazomethan). Gelbe, gedrungene Kristalle aus Benzol-Methanol. Schmp. 214°.

$C_{17}H_{12}O_5Cl_2$ (367,1) Ber. OCH_3 16,9 Gef. OCH_3 16,5

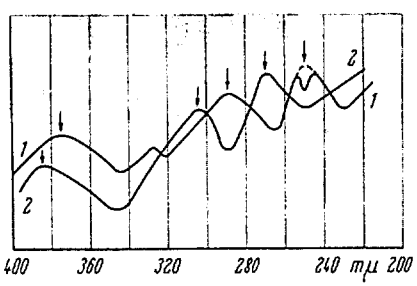


Fig. 3*)
1: Fluorenon
2: 2,3-Dichlorfluorenon-dicarbonsäure (XXVI)

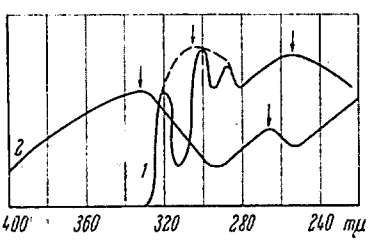


Fig. 4*)
1: Fluoren
2: 2 od. 3-Chlorfluoren-dicarbonsäure

c) Aromatisierung von XXV zur 2 (bzw. 3)-Chlor-fluoren-dicarbonsäure-(1,4)

Der Ester von XXV wird durch Kochen mit 4 n-Natronlauge innerhalb 3 Stunden verseift. Beim Ansäuern der klaren Lösung scheidet sich ein farbloser, schwer filtrierbarer Stoff ab, der aus Methanol umkristallisiert bei 296° unter Dunkelfärbung schmilzt.

$C_{15}H_9O_4Cl$ (288,6) Ber. C 62,4 H 3,1
Gef. » 62,2 » 3,7

*) Die Absorptionsspektren Fig. 2—4 wurden in dankenswerter Weise von Herrn Dr. Boedecker, Farbw. Höchst, durchgeführt. Die Extinktionsangaben sind relativ.

Dimethylester (Diazomethan). Federförmige Kristalle aus Methanol. Schmp. 149°.

$C_{17}H_{13}O_4Cl$ (316,7) Ber. C 64,6 H 4,1
Gef. » 63,6 » 4,4

3. Konstitutionsbeweis für das Butadien-Addukt (VIII) (Reaktionstyp B)

a) Alkalische Aufspaltung zu 5,6-Dichlor-2-vinyl-dihydro-terephthalsäure-(1,4) (XXVII)

Da das Diketon VIII nicht in kristallisierter Form zu erhalten ist, wird nach Abtrennung von VII die methanolische Lösung zur Trockne eingedampft. Der gelbe Lack löst sich beim Behandeln mit 2 n kalter Natronlauge zum Teil unter Dunkelfärbung auf. Nach anteilweisem Ansäuern und Verwerfen der ersten, harzigen Anteile wird eine farblose Substanz isoliert, die aus Methanol-Wasser umkristallisiert werden kann. Ausbeute 10% d. Th. Baeyersche Probe positiv. Bei langsamem Erhitzen Schmp. 290—294° (u. Z.). Beim Eintauchen in ein auf 200° geheiztes Bad schmilzt die Substanz augenblicklich, um bald darauf zu großen Kristallen zu erstarren. Es erfolgt eine Umlagerung (s. nächster Vers.).

$C_{10}H_8O_4Cl_2$ (263,0) Ber. C 45,6 H 3,0 Äquiv. 2,0
Gef. » 45,6 » 3,2 » 2,0

Dimethylester (Diazomethan). Farbloses Öl, das selbst bei — 10° nicht erstarrt. Beim Erhitzen auf etwa 200° lagert sich der Ester um und kristallisiert. Farblose Stäbchen aus verd. Methanol. Schmp. 86°.

$C_{12}H_{12}O_4Cl_2$ (291,0) Ber. C 49,5 H 4,1
Gef. » 49,2 » 4,2

b) Umlagerung von XXVII zur 5,6-Dichlor-2-äthyl-terephthalsäure-(1,4) (XXVIII)

Nach Erhitzen auf 230° zeigt die Dicarbonsäure völlig veränderte Löslichkeitseigenschaften. Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial löst sich das Umlagerungsprodukt (XXVIII) in Methanol und Eisessig nur schwer. Gut ausgebildete, kleine Kristalle aus Essigester-Methanol.

Schmp. 304°. Baeyersche Probe negativ.

$C_{10}H_8O_4Cl_2$ (263,0) Ber. C 45,6 H 3,0
Gef. » 45,7 » 3,2

Dimethylester (Diazomethan). Farblose Stäbchen aus verd. Methanol. Schmp. 86° mit dem durch Umlagerung des öligen Esters von XXVII erhaltenen Produkt identisch (Mischschmp.).

c) Hydrierung von XXVII zu 5,6-Dichlor-2-äthyl-dihydro-therephthalsäure-(1,4)

Durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Essigester läßt sich die Dicarbonsäure in ein Dihydroprodukt überführen, das bei 198° schmilzt.

Die Hydrierung der Säure in sodaalkalischer Lösung führte zur Abspaltung von Halogen.

$C_{10}H_{10}O_4Cl_2$ (265,0) Ber. C 45,3 H 3,8
Gef. » 45,2 » 3,9

d) Alkalische Aufspaltung von VIII zur 5-Chlor-2-vinyl-terephthalsäure-(1,4) (XXIX)

Führt man die alkalische Aufspaltung wie zur Darstellung von XXVII beschrieben statt in der Kälte bei 100° mit 2 n-Natronlauge durch, so erhält man durch fraktioniertes Ansäuern schließlich eine kristalline Substanz, die von XXVII

verschieden ist. Im Gegensatz zu diesem ist sie in kaltem Eisessig schwer löslich. Glänzende Blättchen aus Eisessig, die bei 286 bis 290° unter teilweiser Zersetzung und Sublimation schmelzen. Baeyersche Probe positiv.

$C_{10}H_7O_4Cl$ (226,6) Ber. C 53,0 H 3,1 Äquiv. 2,0
Gef. » 52,9 » 3,2 » 2,1

Dimethylester (Diazomethan). Farblose Nadeln aus Methanol-Wasser. Schmp. 76°.

$C_{12}H_{11}O_4Cl$ (254,6) Ber. C 56,6 H 4,3
Gef. » 56,3 » 4,3

e) Hydrierung zur 5-Chlor-2-äthyl-terephthalsäure-(1,4)

Die Dicarbonsäure XXIX nimmt mit Raney-Nickel in Essigester ein Mol Wasserstoff auf. In sodaalkalischer Lösung verläuft die Hydrierung nicht einheitlich, da Halogen abgespalten wird. Farblose Kristalle aus Dioxan-Wasser. Schmp. 280°.

$C_{10}H_9O_4Cl$ (228,6) Ber. C 52,5 H 3,9
Gef. » 53,0 » 4,0

f) Oxydation von XXIX zur 5-Chlor-trimellithsäure-(1,2,4) (XXX)

In Sodalösung wird die Dicarbonsäure XXIX in der Kälte sofort von $KMnO_4$ oxydiert. Nach Verbrauch von 7—8 Oxydationsäquivalenten tritt kein weiterer Verbrauch ein. Durch Ausäthern der angesäuerten Lösung und mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig wird eine Substanz erhalten, die bei 222° schmilzt. Durch Mischschmp. wurde die Substanz eindeutig als 5-Chlor-trimellithsäure erkannt.

$C_9H_5O_6Cl$ (244,5) Ber. C 44,2 H 2,1 Äquiv. 3,0
Gef. » 44,0 » 2,4 » 2,8

Durch Schmelzen der Säure mit Resorcin und Zinkchlorid entsteht nach Eingießen in Wasser eine kräftige grüne Fluoreszenz.

4. Retrodien-Zerfall von XXXIV zu 1,2,3,4-Tetrachlorphenazin (XXXV)

Beim Erhitzen von XXXIV auf den Schmp. färbt es sich gelb, wobei deutlicher Bromstyrol-Geruch auftritt und außer Vorharzungsprodukten starke gelbe Nadeln entstehen, die erst oberhalb 220° schmelzen. Nach Auskochen mit Äthanol hinterbleibt ein gelber, kristalliner Rückstand vom Schmp. 235°.

Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial (Farbreaktion gelbrot) löst sich das neue Produkt in konz. Schwefelsäure olivgrün.

$C_{12}H_4N_2Cl_4$ (317,9) Ber. C 45,4 H 1,3 N 8,8
Gef. » 45,9 » 1,5 » 8,8

1,2,3,4-Tetrachlorphenazin wurde bei der Kondensation von Hexachlordiketo-cyclohexen[32]) mit o-Phenylen-diamin neben dem 1,2,3,3,4,4-Hexachlordihydro-phenazin erhalten. Es zeigte im Mischschmp. mit dem durch Retrodien-Zerfall gewonnenen Produkt keine Depression. Gegen konz. Schwefelsäure verhielten sich die Produkte gleichartig.

1,2,3,3,4,4-Hexachlor-dihydro-phenazin bildet fast farblose, stäbchenförmige Kristalle und schmilzt bei 138°. Färbt sich beim Liegen an der Luft oberflächlich gelbgrün. Reaktion mit konz. Schwefelsäure: gelbrot.

$C_{12}H_4N_2Cl_6$ (388,9) Ber. C 37,1 H 1,0
Gef. » 37,1 » 1,3

[32]) Dargestellt nach Th. Zincke, B. 21, 2723 (1888).

Addukte nach Reaktionstyp A

1. Konstitutionsbeweis für das Cyclopentadien-Addukt (V)

a) Dihydroderivat. In Essigester gelöst nimmt das Addukt V in Gegenwart von Raney-Nickel 1 Mol Wasserstoff auf. Aus Äthanol bei langsamem Abkühlen lange Nadeln. Schmp. 134°.

$C_{11}H_8O_2Cl_4$ (313,9) Ber. C 42,0 H 2,6
Gef. » 41,8 » 2,9

b) Dibromid. In Eisessig addiert das Addukt V in der Wärme glatt 1 Mol Brom und es scheidet sich das Dibromid beim Erkalten in langen Nadeln ab. Aus Eisessig umkristallisiert schmilzt es bei 210°.

$C_{11}H_6O_2Cl_4Br_2$ (471,9) Ber. C 28,0 H 1,3
Gef. » 27,8 » 1,5

c) Oxydativer Abbau zur 5,6,7,8-Tetrachlor-benzodioxan-carbon-(2)-essigsäure-(3)

In Aceton gelöst wird das Addukt V in der Kälte mit $KMnO_4$ oxydiert. Nach Zugabe von etwa 10 Oxydationsäquivalenten tritt keine weitere Entfärbung ein. Nach Abdampfen des Acetons wird der Rückstand mit Sodalösung ausgekocht. Durch Ansäuern erhält man neben harzigen Verunreinigungen ein farbloses kristallines Produkt. Aus Methanol-Wasser feines Kristallpulver vom Schmp. 250 bis 254° (u. Z.).

$C_{11}H_6O_6Cl_4$ (375,9) Ber. C 35,1 H 1,6
Gef. » 35,0 » 1,9

d) Spaltung durch Jodwasserstoff

2 g Addukt V werden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 5 ccm HJ (57%) 1 Stunde lang gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser scheidet sich eine kristalline Substanz in Nadeln ab. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus verd. Methanol und Trocknen i. V. Schmp. 194°. Durch Mischschmp. und Eisenchloridreaktion (tiefblau) konnte die Substanz eindeutig als Tetrachlor-brenzkatechin erkannt werden.

e) Versuche zum Nachweis funktioneller Gruppen

o-Phenylendiamin und Phenylhydrazin geben keine Kondensationsprodukte.

Alkoholisches Kali wirkt auch in der Siedehitze nicht ein, das Addukt wird unverändert wieder erhalten. (Aromatische Bindung der Halogenatome und Abwesenheit saurer Gruppen).

Kein aktiver Wasserstoff nach Zerewitinoff nachweisbar.

In Essigsäureanhydrid farblos löslich und unverändert daraus umkristallisierbar. (Abwesenheit hydratisierter o-Diketogruppen sowie alkoholischer Gruppen.)

2. Versuch zur oxydativen Aufspaltung des Cumaron-Addukts durch Bromierung

Beim Kochen des Addukts XV in Chloroformlösung mit überschüssigem Brom tritt kräftige HBr-Entwicklung ein und es scheidet sich bereits in der Hitze das bromierte Produkt in Nadeln ab. Schmp. 216°.

$C_{14}H_5O_3Cl_4Br$ (442,9) Ber. C 38,0 H 1,1
Gef. » 38,6 » 1,3

Es erwies sich gegen alle Versuche der Hydrolyse in wäßrigem Medium resistent.

3. Abbau der Addukte 2:1

a) Hydrierung des Butadien-Addukts (VII)

Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Essigester erfolgt außerordentlich rasch und es werden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Aus Essigester mehrere g schwere, farblose Kristalle mit rhombischen Flächen. Schmp. 132°. (Mischschmp. mit Ausgangsmaterial VII 110°).

$C_{14}H_{16}O_2Cl_4$ (357,9) Ber. C 47,0 H 4,5
Gef. » 46,8 » 4,5

b) Bromierung von (VII)

In Eisessig gelöst wird das Addukt mit überschüssigem Brom in der Hitze behandelt. Beim Abkühlen scheidet sich das Tetrabromid in farblosen, viereckigen Blättchen ab. Aus Eisessig umkristallisiert schmilzt es bei 186°.

$C_{14}H_{12}O_2Cl_4Br_4$ (673,9) Ber. C 25,0 H 1,8
Gef. » 24,7 » 2,0

c) Hydrierung des 2,3-Dimethylbutadien-Addukts (IX)

Die katalytische Hydrierung dieses Addukts in Essigester verläuft sehr viel langsamer als die des Butadien-Addukts (VII), und es wird nur 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Es empfiehlt sich in sehr verd. Lösung (etwa 1%) zu arbeiten, da im anderen Falle die Hydrierung vorzeitig zum Stillstand kommt. Aus Essigester cm-große, glasklare Rhomben vom Schmp. 146°.

$C_{18}H_{22}O_2Cl_4$ (412,0) Ber. C 52,5 H 5,3
Gef. » 52,5 » 5,3

d) Retrodien-Zerfall des 2,3-Dimethylbutadien-Addukts (IX)

Werden 4,1 g Dimethylbutadien-Addukt (IX) in 100 ccm Methanol gelöst und mit 100 ccm 2 n-methanolischem Kali versetzt, so tritt beim Erhitzen keine Reaktion ein (keine KCl-Abscheidung). Engt man nach halbstündigem Kochen unter Rückfluß die Lösung auf die Hälfte ein, so tritt unter geringer Verfärbung nach gelb eine Abscheidung von wenig KCl ein. Gießt man die Lösung in Wasser, so scheidet sich ein farbloses Produkt ab, das mit dem Ausgangsmaterial nicht identisch ist. Farblose Kristalle aus Methanol. Schmp. 94°.

$C_{12}H_{10}O_2Cl_4$ (327,9) Ber. C 44,0 H 3,1
Gef. » 44,2 » 3,3

Das Zerfallsprodukt wurde durch seine charakteristische rotviolette Färbung in konz. Schwefelsäure (mit einer Spur Salpetersäure) als Benzodioxan-Derivat erkannt.

Dibromid. In Eisessig gelöst wird das Zerfallsprodukt in der Wärme mit überschüssigem Brom behandelt. Nach dem Erkalten scheidet sich das Dibromid in durchsichtigen Kristallen ab. Schmp. 135°.

$C_{12}H_{10}O_2Cl_4Br_2$ (487,9) Ber. C 29,6 H 2,1
Gef. » 30,0 » 2,2

4. Tetrachlor-benzodioxan

Benzodioxan[33]) wird in der 10- bis 12-fachen Menge Eisessig gelöst und Chlor eingeleitet. Es tritt starke Erwärmung unter Entbindung von HCl ein. Bei 100° wird die Chlorierung 2 Stunden lang fortgesetzt bis unverändertes Chlor das Reaktionsgemisch verläßt. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein farbloser Stoff ab, der aus Essigester in langen, prachtvollen Prismen kristallisiert. Ausbeute 90% d. Th. Schmp. 165°.

$C_8H_4O_2Cl_4$ (273,9) Ber. C 35,1 H 1,5
Gef. » 35,2 » 1,6

[33]) Dargestellt nach P. M. Heertjes, Rec. 60, 569 (1941).

5. Tetrabrom-benzodioxan

In der 10- bis 12-fachen Menge Eisessig wird Benzodioxan[33]) mit einem Überschuß an Brom versetzt. Dabei tritt starke Erwärmung und HBr-Entwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wird so lange unter Rückfluß bei 100° gehalten, bis sich nach einiger Zeit das Bromierungsprodukt in Nadeln ausscheidet. Aus Essigester cm-lange, durchsichtige Prismen, die bei 210° schmelzen. Ausbeute 90% d. Th.

$C_8H_4O_2Br_4$ (452,1) Ber. C 21,2 H 0,9
Gef. » 21,2 » 0,8

6. Die Farbreaktionen in konz. Schwefelsäure

In konz. Schwefelsäure sind die Äther-Addukte der Zusammensetzung 1:1 in der Kälte unlöslich. Setzt man aber einen Tropfen konz. Salpetersäure hinzu, so lösen sich die meisten Addukte sofort mit leuchtender Farbe auf. Alle Derivate des Tetrachlorbenzodioxans zeigen rotviolette bis violette, alle Derivate des Tetrabrom-benzodioxans dagegen blaue bis grüne Färbung.

Nach längerem Stehen in der Kälte ändern sich langsam die violetten Färbungen der Tetrachlor-Derivate nach kirschrot und die blauen Färbungen der Tetrabrom-Derivate nach weinrot.

Da Tetrachlor-o-chinon sich mit kirschroter und Tetrabrom-o-chinon sich mit weinroter Farbe bereits ohne Zusatz von Salpetersäure in konz. Schwefelsäure lösen, liegt die Vermutung nahe, daß die Chinone für die endgültige Färbung verantwortlich sind. Durch Ausschütteln der auf Eis gegossenen schwefelsauren Lösung mit Chloroform wurde eine rote Substanz erhalten, die sich durch ihre charakteristische Farbreaktion mit Dimethylanilin als Tetrachlor-o-chinon erwies.

Die Äther-Addukte der Zusammensetzung 2:1 lösen sich fast alle schon ohne Zusatz von Salpetersäure in Schwefelsäure mit gelber Farbe (mit Ausnahme von Dimethylbutadien-Addukt (IX), das sich violett löst). Nach Zusatz von wenig Salpetersäure ist die Farbe in allen Fällen gelb.

Die Tetrahalogenveratrole verhalten sich gegen konz. Schwefelsäure (mit einer Spur Salpetersäure) ganz ähnlich wie die entsprechenden Tetrahalogenbenzodioxane. Die violette bzw. blaue Farbreaktion ist hierbei allerdings nur wenige Sekunden beständig, d. h. die Entalkylierung zum o-Chinon verläuft mit größerer Geschwindigkeit.

Die Tetrahalogen-brenzkatechine liefern nach Zusatz von einem Tropfen Salpetersäure in konz. Schwefelsäure sofort die rote Farbe der o-Chinone, ohne daß vorher eine violette bzw. blaue Färbung zu beobachten ist.

Dehydrierung partiell hydrierter aromatischer Kohlenwasserstoffe durch Tetrachlor-o-chinon*)

Die Kohlenwasserstoffe werden in geringem Überschuß mit einer Lösung von Cl_4-o-Ch in Benzol bzw. Tetrachlorkohlenstoff erwärmt oder mehrere Tage sich selbst überlassen, wobei sich der größte Teil des entstandenen Tetrachlor-brenzkatechins kristallin abscheidet und die Lösung sich entfärbt. Durch alkalisches Ausschütteln des organischen Lösungsmittels wird eine weitere Menge Tetrachlorbrenzkatechin erhalten.

1. Cyclohexadien. 4,9 g Cl_4-o-Ch werden in 150 ccm CCl_4 in der Kälte gelöst und mit 4 g Cyclohexadien versetzt. Nach dreitägigem Stehen in der Kälte hat sich das Cl_4-Brenzkatechin in langen, farblosen Nadeln abgeschieden. Aus der Lösung wird zunächst das restliche Cl_4-Brenzkatechin alkalisch ausgeschüttelt. Durch wäßrig alkalische Permanganatlösung wird die organische Phase nach vorheriger Destillation von unverbrauchtem Cyclohexadien befreit und dann der Nitrierung unterworfen. Durch fraktionierte Destillation wird das Nitrobenzol abgetrennt.

Ausbeuten: Cl_4-Brenzkatechin 3,5 g = 72% d. Th.
Nitrobenzol 1,3 g = 52% d. Th.

2. Cyclohexen. Ohne Lösungsmittel reagieren Cl_4-o-Ch und Cyclohexen bei Erwärmen oder mehrstündigem Stehen unter Bildung von Cl_4-Brenzkatechin. Versuche zur quantitativen Bestimmung der Reaktionsprodukte unter den gleichen Bedingungen wie unter 1. führten bisher nur zu harzigen Produkten.

Werden jedoch 24 g Cl_4-o-Ch, 4 g Cyclohexen und 40 ccm CCl_4 3 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen, so scheiden sich gelbe, gut ausgebildete Nadelrosetten ab. Schmp. 203°. Der gleiche Stoff entsteht, wenn man eine Lösung von 18 g Cl_4-o-Ch und 6 g Cyclohexadien in 30 ccm CCl_4 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen läßt. Die Aufklärung dieses Produktes ist noch im Gange.

3. 1,2-Dialin. 3 g 1,2-Dialin werden mit einer Lösung von 4,9 g Cl_4-o-Ch in 10 ccm Benzol $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich die Lösung weitgehend entfärbt. Beim Stehen über Nacht scheidet sich Cl_4-Brenzkatechin ab. Nach Abdampfen des Benzols wird das zurückbleibende Naphthalin durch Wasserdampfdestillation gereinigt. Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation läßt sich weiteres Cl_4-Brenzkatechin gewinnen.

Ausbeuten: Cl_4-Brenzkatechin 4,0 g = 82% d. Th.
Naphthalin 2,0 g = 78% d. Th.

4. Tetralin. 1,5 g Tetralin und 4,9 g Cl_4-o-Ch werden in 10 ccm Benzol gelöst und $1^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter 3. beschrieben.

Ausbeuten: Cl_4-Brenzkatechin 3,2 g = 66% d. Th.
Naphthalin 0,9 g = 70% d. Th.

5. Dekalin. Dekalin hat sich bisher allen Dehydrierungsversuchen mittels Cl_4-o-Ch widersetzt. Dies steht in Analogie zu dem Ergebnis einer Arbeit von R. T. Arnold und C. J. Collins[31]), die bei dem Dehydrierungsversuch von Dekalin mit Chloranil in siedendem Xylol ebenfalls zu keinem positiven Ergebnis kamen.

*) Diplomarbeit E. Lingnau.

[31]) Am. Soc. **61**, 1407 (1939).

Über einen Oxynaphthochinon-schwefelsäure-ester aus Fusarien

Von *Hans W. Ruelius* und *Adeline Gauhe*

(Aus dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

Mit 2 Figuren im Text

(Eingelaufen am 2. August 1950)

Vor kurzem haben wir über die Isolierung und die Konstitution von Fusarubin (I) berichtet[1]). Wie wir damals bereits erwähnten, liegt dieser Naphthochinonfarbstoff im Kulturfiltrat des einen der untersuchten Pilze [*Fusarium solani* (Mart.) App. et Wr. *var. Martii* (App. et Wr.) Wr.] ausschließlich in reduzierter Form und an einen wasserlöslich machenden Rest gebunden vor, während das Kulturfiltrat des anderen untersuchten Stammes [*Fusarium solani* (Mart.) App. et Wr.] außerdem freies Fusarubin enthält. Bei schwach alkalischer Reaktion des Kulturfiltrates bildete sich aus dieser Leukoform durch Luftoxydation ein Farbstoff, der noch wasserlöslich war. Seine Farbe ist in alkalischer Lösung blaustichig rot, in neutraler bzw. schwachsaurer Lösung gelb. In mineralsaurer Lösung wird der wasserlöslich machende Rest abgespalten und Fusarubin in Freiheit gesetzt.

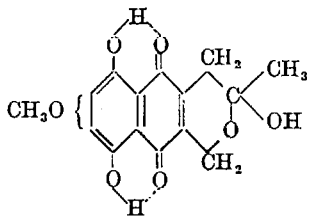
Wir haben jetzt diesen wasserlöslichen Farbstoff näher untersucht. Er läßt sich ebensowenig wie seine Leukoform mit Äther, Benzol oder Chloroform extrahieren. Von Butanol wird er nach Zusatz von Ammonsulfat oder anderen Ammonsalzen zur wäßrigen Lösung gut aufgenommen. Durch Zugabe von Benzol zum Butanol-extrakt läßt sich der Farbstoff wieder in Wasser treiben. Aus konz. wäßriger Lösung scheidet er sich in Form orangefarbener Nadeln oder Rhomben ab, die die Zusammensetzung $C_{15}H_{17}O_{10}NS$ haben.

Der Schwefel wird äußerst leicht als Sulfat-ion abgespalten. Qualitativ läßt sich das auf folgende Weise zeigen: Bariumchlorid-Lösung erzeugt in einer wäßrigen Lösung des Farbstoffs weder einen Niederschlag noch eine Farbänderung; gibt man jedoch etwas verd. Salzsäure zu, so beginnt nach wenigen Sekunden die Abscheidung von Bariumsulfat. Gleichzeitig geht die Farbe der Lösung von dunkelgelb nach rot über und nach einiger Zeit kristallisiert Fusarubin aus. Quantitativ konnte der gesamte Schwefel nach Zusatz von verd. Säure als Bariumsulfat bestimmt werden. Außerdem entstand aus 1 Mol der Verbindung $C_{15}H_{17}O_{10}NS$ 1 Mol

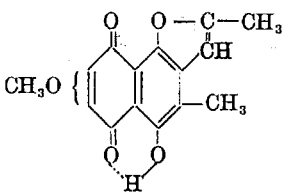
[1]) H. W. Ruelius u. A. Gauhe, A. 569, 38 (1950).

Fusarubin $C_{15}H_{14}O_7$. Der Stickstoff konnte ohne vorhergehenden Aufschluß nach Zugabe von Natronlauge quantitativ als Ammoniak überdestilliert werden.

Bei der Spaltung des wasserlöslichen Farbstoffes $C_{15}H_{17}O_{10}$ NS werden demnach — unter Aufnahme von 1 Mol Wasser — 1 Mol Fusarubin, 1 Mol Schwefelsäure und 1 Mol Ammoniak erhalten. Auf Grund der leichten Spaltbarkeit kann die Verbindung nur als Schwefelsäureester aufgefaßt werden, sie ist als Fusarubin-schwefelsaures Ammonium $C_{15}H_{13}O_6 \cdot O \cdot SO_3 \cdot NH_4$ zu formulieren.



I



II

Das Fusarubin (I) hat drei Hydroxylgruppen, die zur Esterbildung befähigt sind, je eine in 5- und 8-Stellung im Naphthochinonteil des Moleküls und eine im angegliederten heterocyclischen Ring. Wenn letztere verestert wäre, so bliebe das chromophore System des Fusarubins unverändert und die optischen Eigenschaften des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums sollten nicht sehr verschieden von denen des Fusarubins sein. Tatsächlich ist aber das Fusarubin-schwefelsaure Ammonium in festem Zustand orangefarben und seine verd., wäßrige Lösung ist rein gelb gefärbt, während das Fusarubin selbst und seine Lösungen rot sind. Fusarubinlösungen zeigen, wie bereits früher[1]) mitgeteilt, im Gittermeßspektroskop nach Loewe-Schumm mehrere ausgeprägte Banden zwischen etwa 466 und 550 mμ. Das Fusarubin-schwefelsaure Ammonium hingegen hat nur Endabsorption im blauen Teil des Spektrums.

Es ist bekannt[2]),[3]),[4]), daß die optischen Eigenschaften von 5,8-Dioxy-naphthochinonen-1,4 durch Acylierung der Hydroxylgruppen in 5- und 8-Stellung stark geändert werden: Die Absorptionsspektren der acetylierten Naphthazarine sind denen der entsprechenden 1,4-Naphthochinone, die in 5- und 8-Stellung keine Hydroxylgruppen besitzen, sehr ähnlich. 5,8-Dioxy-naphthochinone-1,4, in denen nur eine der periständigen Hydroxylgruppen

[2]) A. K. Macbeth, J. R. Price u. F. L. Winzor, Soc. **1935**, 325.
[3]) J. W. H. Lugg, A. K. Macbeth u. F. L. Winzor, Soc. **1937**, 1597.
[4]) C. J. P. Spruit, Rec. 68, 309 (1949).

verestert ist, sind unseres Wissens nicht bekannt. Wir haben deshalb als Vergleichssubstanz das 5-Oxy-naphthochinon-1,4 (Juglon) gewählt und sein Absorptionsspektrum mit dem des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums verglichen (Fig. 1). Wie man sieht, gehören beide Spektren dem gleichen Typ an, wobei die Absorptionsmaxima des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums höher und nach dem langwelligen Teil des Spektrums verschoben sind. Das Fusarubin hingegen hat ein völlig anderes Absorptionsspektrum (Fig. 2). Außerdem haben wir noch das Spektrum des Anhydrojavanicins (II)[5] (Fig. 2) zum Vergleich herangezogen, da dieses Naphthochinon in 5-Stellung ebenfalls eine freie OH-Gruppe trägt. Eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Spektrum des Fusarubinschwefelsauren Ammoniums ist auch hier zu erkennen; die Abweichungen mögen durch den ankondensierten Furanring bedingt sein.

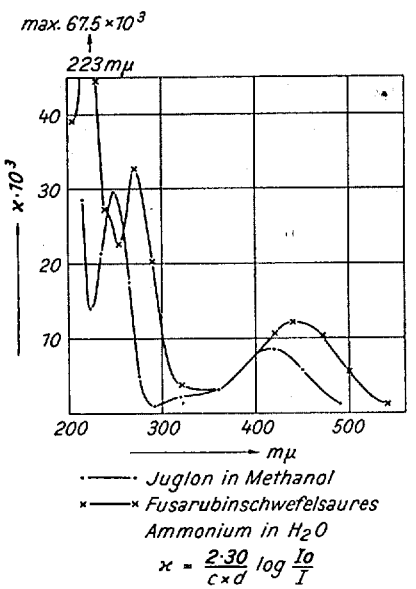


Fig. 1

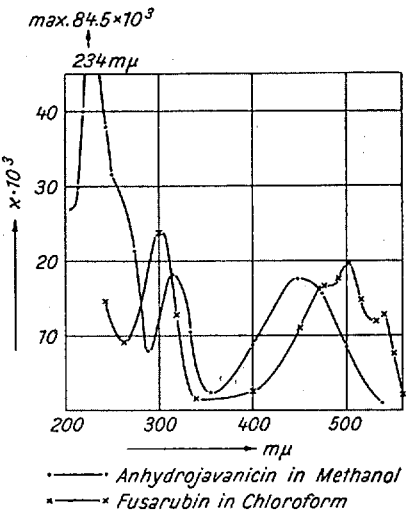
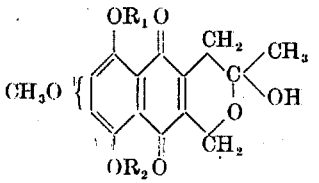


Fig. 2

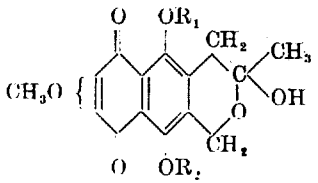
Die Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU gemessen.

Im Fusarubin-schwefelsauren Ammonium muß demnach eine der beiden peri-ständigen Hydroxylgruppen mit Schwefelsäure verestert sein, entsprechend den Formeln IIIa und b bzw. IVa und b. Wir können bisher zwischen diesen vier Formulierungen nicht entscheiden.

[5]) H. R. V. Arnstein u. A. H. Cook, Soc. 1947, 1021.



III



IV

a) $R_1 = -H$; $R_2 = -SO_3NH_4$
b) $R_1 = -SO_3NH_4$; $R_2 = -H$

Die Stellung des Schwefelsäurerestes in 5 oder 8 erklärt auch die außerordentlich große Empfindlichkeit des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums gegen Säuren. Das Fusarubin ist eine schwache Säure, aber immerhin stärker sauer als Phenol, denn es ist in Alkalicarbonaten löslich; sein Säurecharakter wird durch die Hydroxylgruppen in 5- und 8-Stellung bedingt. Eine Veresterung einer dieser OH-Gruppen kommt deshalb der Bildung eines gemischten Säureanhydrids nahe. Wie der oben beschriebene Versuch mit Bariumchlorid und Salzsäure zeigt, ist der freie Fusarubin-schwefelsäure-ester auch in Lösung unbeständig. Der Zerfall in Fusarubin und Schwefelsäure beginnt bereits, wenn man stärker sauer als p_H 5,5 macht. Der Schwefelsäureester des Phenols ist in Lösung wenigstens vorübergehend haltbar[6]).

Die *peri*-ständigen Hydroxylgruppen in 5,8-Dioxy-naphthochinonen-1,4 sind bekanntlich cheliert. In Derivaten, in denen eine dieser OH-Gruppen verestert ist, kann nur noch eine Wasserstoffbrücke ausgebildet werden und die Zahl der Mesomeriemöglichkeiten ist geringer. Die leichte Spaltbarkeit des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums läßt sich also auch dadurch erklären, daß bei seiner Hydrolyse eine Verbindung entsteht, die energieärmer ist, weil sie eine Wasserstoffbrücke mehr hat und weil die Zahl ihrer mesomeren Formen größer ist.

Von den bisher in der Natur aufgefundenen Naphthochinonen liegen zwei mit Sicherheit in gebundener Form vor. Das Alkannin ist nach K. Brand und A. Lohmann[7]) in der *Alkannawurzel* an Angelikasäure gebunden; hier ist jedoch, anders als beim Fusarubin-schwefelsauren Ammonium, die aliphatische Hydroxylgruppe der Seitenkette des Oxynaphthochinons verestert[7]),[8]). Das Echinochrom findet sich in den Eiern von *Arbacia pustulosa* an Eiweißkörper gebunden als binärer und ternärer Symplex[9]). Nach Modellversuchen von K. Wallenfels[10]) erfolgt die Bindung an Eiweiß-

[6]) E. Baumann, Ber. **11**, 1910 (1878); H. **2**, 340 (1878).
[7]) Ber. **68**, 1487 (1935).
[8]) H. Brockmann, A. **521**, 24 (1935).
[9]) R. Kuhn u. K. Wallenfels, Ber. **73**, 458 (1940).
[10]) Ber. **74**, 1598 (1941).

körper über die β-ständigen (nicht chelierten) Hydroxylgruppen des Echinochroms. Das Fusarubin-schwefelsaure Ammonium stellt einen neuen Typ gebundener Naphthochinon-Farbstoffe dar.

Soviel uns bekannt ist, sind Phenol-Schwefelsäureester als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen bis jetzt noch nicht aufgefunden worden. In den letzten 20 Jahren ist aus Schimmelpilzen eine große Zahl von Oxy-chinonen und von anderen Verbindungen mit phenolischen Hydroxylgruppen isoliert worden. Es wäre interessant zu prüfen, ob nicht die eine oder andere dieser Substanzen im Mycel oder im Kulturfiltrat als Schwefelsäureester vorliegt.

Herrn Professor Dr. Richard Kuhn sind wir für seine wertvollen Ratschläge zu großem Dank verpflichtet. Frl. D. Tschampel und Frl. A. Theis danken wir für ihre Hilfe bei der Gewinnung und Aufarbeitung des Pilzmaterials.

Beschreibung der Versuche

Isolierung des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums

Der verwendete Pilzstamm, *Fusarium solani* (Mart.) App. et Wr. *var. Martii* (App. et Wr.) Wr., wurde wie früher beschrieben[1]) kultiviert. 10—12 Tage nach der Beimpfung wurde das Kulturfiltrat in Ansätzen von 3—6 L. aufgearbeitet. Nach Entfernung von farblosen Verunreinigungen und geringen Mengen roter Farbstoffe durch zweimaliges Ausschütteln mit peroxydfreiem Äther wurde die gelbe, wäßrige Phase mit 4n-Sodalösung auf p_H 9 eingestellt und 18 bis 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Während dieser Zeit färbte sich die Lösung mehr und mehr blaustichig rot. Dann wurde vom ausgeschiedenen Magnesium-ammonium-phosphat filtriert und mit 2n-Schwefelsäure auf p_H 7 bis 7,2 gebracht, wobei die Farbe nach gelbbraun umschlägt. Die Zugabe der Schwefelsäure muß sehr vorsichtig unter dauerndem Umschütteln der Lösung erfolgen, da sonst durch vorübergehende lokale Ansäuerung ein Teil des Fusarubin-schwefelsäure-esters gespalten wird. Die neutralisierte Lösung wurde mit Ammonsulfat (500 g auf 1 L. Lösung) versetzt und mit n-Butanol ausgeschüttelt. Zur Abtrennung der Hauptmenge des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums genügte dreimaliges Ausschütteln (mit je 50 ccm Butanol bei einem Ansatz von 3 L. ursprünglichem Kulturfiltrat). Die durch Zentrifugieren geklärten gelbroten Butanolauszüge wurden im Scheidetrichter mit dem 1,5- bis 2-fachen Volumen Benzol versetzt. Dabei bilden sich zwei Phasen aus: die untere, wäßrige besteht nur aus wenigen ccm. Sie ist braun gefärbt und enthält fast das gesamte Fusarubin-schwefelsaure Ammonium neben wenig Ammonsulfat. Aus der Butanol-Benzol-schicht läßt sich mit wenig Wasser noch etwas Fusarubin-schwefelsaures Ammonium ausschütteln. Sie ist dann noch mehr oder weniger rot gefärbt, da während der Aufarbeitung immer ein Teil des Schwefelsäureesters gespalten wird. Vor allem in Butanollösung ist er wenig beständig. Durch möglichst rasches Arbeiten lassen sich die Verluste infolge Spaltung vermindern. Das abgespaltene Fusarubin kann mit Natronlauge ausgeschüttelt und wie früher beschrieben[1]) in kristallisierter Form gewonnen werden.

Aus der von der Butanol-Benzol-Schicht abgetrennten wäßrigen Lösung scheiden sich bei guten Ansätzen spontan orangefarbene Kristalle von Fusarubin-schwefelsaurem Ammonium ab, deren Menge bei längerem Stehen im Eisschrank noch zunimmt. (Mitunter ist es nötig, die wäßrige Schicht im Vakuumexsikkator über KOH zu konzentrieren. Die so erhaltenen Präparate sind aber meist durch

braune, ölige Beimengungen verunreinigt.) Das Fusarubin-schwefelsaure Ammonium wurde abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser ammonsulfatfrei gewaschen. Es wurde bei 10^{-3} mm Hg in einer ammoniakhaltigen Atmosphäre über KOH getrocknet. Vor der Analyse wurde noch kurze Zeit über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute beträgt etwa 40 mg aus einem 3-L-Ansatz, wobei zu berücksichtigen ist, daß durch das Auswaschen mit Wasser viel verloren geht.

$C_{15}H_{17}O_{10}NS$	Ber. C 44,64		H 4,25		S 7,95	
(403,2)	Gef. » 44,37	44,74	» 4,23	4,67	» 7,71*)	7,62**)
	Ber. N 3,47					
	Gef. » 3,55 (als Ammoniak bestimmt).					

Bestimmung des durch saure Hydrolyse gebildeten Fusarubins

3,157 mg Fusarubin-schwefelsaures Ammonium wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 2 ccm 2n-Schwefelsäure versetzt. Nach 3-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde fünfmal mit je 5 ccm reinem Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Meßkolben auf 50 ccm aufgefüllt. Aus der bei 502 mμ gemessenen Extinktion berechnen sich 2,38 mg Fusarubin = 99,4% der theoretisch möglichen Menge.

Eigenschaften. Das Fusarubin-schwefelsaure Ammonium kristallisiert in orangefarbenen Nadeln oder Rhomben. Es ist unlöslich in Äther, Benzol, Aceton, wenig löslich in wasserfreiem Butanol, etwas besser löslich in wasserfreiem Pyridin. Aus der Pyridinlösung kann es durch Äther wieder ausgefällt werden, doch tritt hierbei teilweise Zersetzung ein. In wasserhaltigem Butanol ist es ziemlich gut, in Wasser gut löslich. Beim Versuch, es mit organischen Lösungsmitteln wie Äthylalkohol, Dioxan, Aceton aus konz. wäßriger Lösung auszufällen, wird es gespalten. Auch beim Erwärmen der wäßrigen Lösung erfolgt Spaltung. Die Farbe der verd. wäßrigen Lösung ist rein gelb, solche Lösungen sind in der Kälte einige Zeit haltbar.

Das feste Fusarubin-schwefelsaure Ammonium ist äußerst hygroskopisch. Reine, trockene Präparate sind im Exsiccator über KOH wochenlang haltbar. Bei unreinen Präparaten erfolgt oft spontane Zersetzung: Wenn sie wasserhaltig sind, entsteht hierbei Fusarubin; bei trockenen Präparaten wird das zur Hydrolyse benötigte Wasser aus dem Fusarubinteil des Moleküls abgespalten unter Bildung von Anhydrofusarubin[1]).

Aus konz. wäßriger Lösung des Fusarubin-schwefelsauren Ammoniums läßt sich durch Zugabe von viel Natriumchlorid das Natriumsalz und von Kaliumnitrat oder Kaliumbromid das Kaliumsalz des Fusarubin-schwefelsäure-esters aussalzen. Diese Salze wurden bis jetzt noch nicht in analysenreiner Form erhalten. Sie sind in Butanol bedeutend weniger löslich als das Ammonsalz.

*) Nach W. Zimmermann bestimmt; vgl. Pregl-Roth, Quantitative organische Mikroanalyse, 5. Aufl., S. 152.

**) Als Bariumsulfat aus der angesäuerten Lösung gefällt, Niederschlag mit Dioxan Fusarubin-frei gewaschen.

Über die Bildung von Pteridinen durch Kondensation von 4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin mit Aldosen[1])

Von *Alfred Bertho* und *Maria Bentler*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München, Außenstelle Weilheim/Obb.)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 14. August 1950)

Versuche, 5-Formylverbindungen von 4,5-Diamino-oxy-pyrimidinen, wie 5-Formyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin (Formyl-diamino-uracil, FDDP), mit Glucose in neutraler wässeriger Lösung in Reaktion zu bringen, hatten nicht zur Bildung von 4-N-Glycosiden geführt. Hier trat keine Reaktion ein, während es vom unformylierten 4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin (Diamino-uracil, DDP) bekannt ist, daß es sich unter den erwähnten Bedingungen leicht mit Glucose zum 5-N-Glycosid umsetzt[2]) (VII). Die 5-Formylverbindungen, in denen die reaktionsfähigere Aminogruppe in 5-Stellung außer Aktion gesetzt ist, erwiesen sich auch in anderen Fällen als nicht besonders reaktionsfähig. Zwar liefert 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin (TOP) bei längerem Kochen mit 90-proc. Ameisensäure über die 5-Formylverbindung (FTOP) Guanin[3]), FDDP läßt sich jedoch nur durch trockenes Erhitzen in Form seines Natriumsalzes in Xanthin[4]) überführen. Versuche, FDDP und FTOP unter den Bedingungen ihrer Entstehung (90-[5]) bzw. 70- oder 90-proc.[6])[7]) sied. Ameisensäure) mit Glucose in Reaktion zu bringen, führten bemerkenswerterweise nicht zu Purinen (Nucleosiden) sondern zu Pteridinen. Die Tendenz zur Bildung des Pteridinrings ist derart groß, daß die Formylgruppe in 5-Stellung ohne weiteres im Laufe der Reaktion verdrängt wird. Es ist daher im Prinzip gleichgültig, wie im Falle des 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidins (TOP) und seiner 5-Formylverbindung (FTOP) näher gezeigt wird, ob das freie Amin oder die 5-Formylverbindung unter den erwähnten Bedingungen (70-proc. Ameisensäure) mit Glucose umgesetzt wird. Das in beiden

[1]) 2. Teil der Dissertation Maria Bentler, Universität München 1949. — 7. Mitteilung über stickstoffhaltige Zucker. — 6. Mitt. Ann. **562**. 229—239 (1949).

[2]) S. J. Thannhauser und G. Dorfmüller, B. **47**, 1307 (1914).

[3]) W. Traube, B. **33**, 1373 (1900); W. T. und H. W. Dudley, B. **46**, 3843 (1913).

[4]) W. Traube, B. **33**, 3087 (1900).

[5]) W. Traube, B. **33**, 1382, 3044 (1900).

[6]) D.R.P. Nr. 264009, Kl. 12p. — C **1913**, II, 1179.

[7]) W. Traube und H. W. Dudley, B. **46**, 3845 (1913).

Fällen entstehende Produkt, das sich des weiteren als 2,6-Dioxy-9(oder 8)-tetraoxybutyl-pteridin[8a]) erwies, ist hinsichtlich seiner Einheitlichkeit noch nicht untersucht worden.

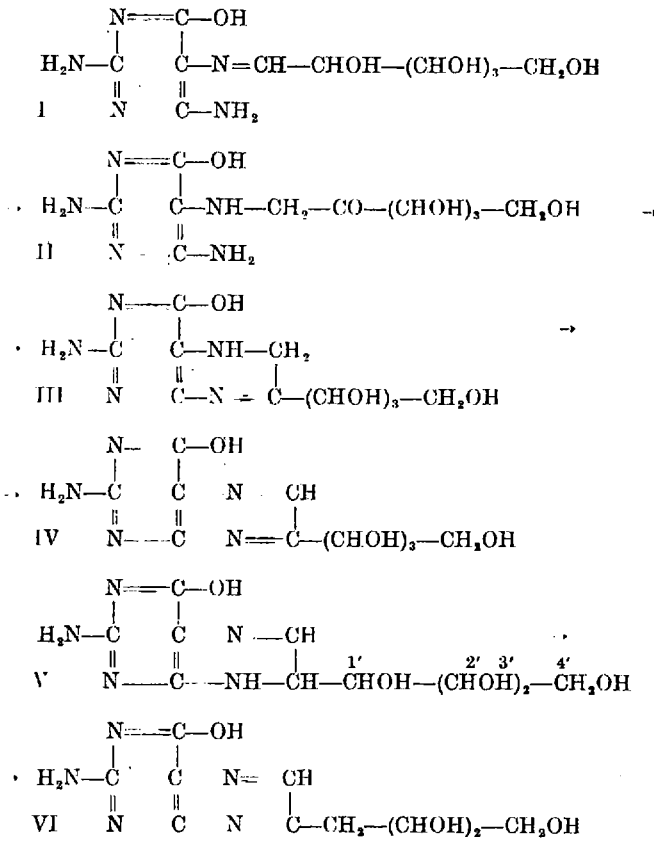
Diese Beobachtungen gaben uns Veranlassung, die Kondensationsreaktionen zwischen 4,5-Diamino-2,6-dioxypyrimidin (DDP) und Aldosen selbst zu untersuchen, um so mehr, als kurz vor und während unserer Arbeit eine Reihe von Forschern etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander eingehend über die Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin (TOP) mit Aldosen und Ketosen zu Pteridinen berichteten.

P. Karrer, R. Schwyzer, B. Erden und A. Sigwart[8]) kondensierten TOP mit Aldopentosen und Aldohexosen sowie mit Fructose in wässeriger Lösung in der Siedehitze bzw. bei 80 bis 90° mit oder ohne Zusatz von 5 Vol.% Eisessig im Verlauf von 2 bis 3 Stunden. Die beiden Pteridine aus TOP und Glucose bzw. Fructose waren verschieden. Bei Verwendung von Aldosen erwiesen sich ihre Kondensationsprodukte in der Folgezeit als Pteridine, die die restliche Zuckerkette, den Trioxypropyl- bzw. Tetraoxybutylrest, in 9-Stellung tragen, während mit Fructose das 8-substituierte Derivat entsteht. H. S. Forrest und J. Walker[9]) kondensierten Glucose und Fructose mit TOP bei Gegenwart von Hydrazin, was beide Male zu ein und demselben, nämlich zu 8-substituiertem Pteridin führt. Die Erklärung, daß in beiden Fällen die intermediäre Bildung von Glucoson[10]) für den gleichartigen Reaktionsablauf verantwortlich zu machen ist, ist nicht zutreffend, weil TOP mit Glucoson (bei $p_H = 3{,}5$) ohne Hydrazinzusatz das 9-Derivat, mit Hydrazin aber ebenfalls das 8-Derivat liefert[11]). Auch der Verlauf der Pteridin-Synthesen mit C_3 Körpern führt zu dieser Schlußfolgerung[12])[13]). H. G. Petering und D. J. Weisblat[14]) erhielten bei Verwendung von Glucose und Glucoson je nach den Reaktionsbedingungen (p_H usw.) beide Isomere.

Die Kondensationen von 4,5-Diamino-oxypyrimidinen mit 1,2-Diketonen, die schon seit langem bekannt ist[15]), ist ohne weiteres einleuchtend; bei den Zuckern indessen muß, da letzten Endes nur die Osonstufe bei der Ausbildung des Pyrazinrings im Kondensationsprodukt auftritt, in irgendeinem Stadium der Reaktion Wasserstoff beseitigt werden. Nach dem Karrerschen Reaktionsschema wird primär unter Inanspruchnahme der 5-ständigen Aminogruppe des TOP mit der Aldose eine Schiffsche Base (I) gebildet, die eine Amadori-Umlagerung zu einer Carbonylverbindung (II) erfährt. Dadurch wird dann die Kondensation zum Pteridin-dihydrid (III) möglich. Aromatisierung durch Dehydrierung, eine in ähnlichen Fällen oft beobachtete Erscheinung[16]), führt dann zum Pteridin selbst (IV), das den unveränderten Rest der Zucker-

[8]) a) Helv. **30**, 1031 (1947). — b) **31**, 777 (1948). — c) **31**, 782 (1948).
[9]) Nat. **161**, 308 (1948).
[10]) Vgl. hierzu H. Ohle und M. Hielscher, B. **74**, 13 (1931).
[11]) Chem. Soc. **1949**, 79.
[12]) P. Karrer und R. Schwyzer, Helv. **32**, 423 (1949). **33**, 39 (1950).
[13]) H. S. Forrest und J. Walker, Chem. Soc. **1949**, 2077.
[14]) Am. Soc. **69**, 2566 (1947).
[15]) S. Zusammenfassung von M. Gates, Chem. Rev. **41**, 63 (1947).
[16]) Vgl. A. Bertho, c. s Ann. **485**, 136 (1931).

molekel als Seitenkette besitzt. Bei den Pteridin-Synthesen unter Zusatz von Hydrazin wirkt dieses in irgendeinem Stadium der Reaktion als Dehydrierungsmittel. F. Weygand, A. Wacker und V. Schmied-Korwazik[17]) gelangten etwa gleichzeitig bei der Kondensation von TOP mit p-Tolyl-d-isoglucosamin ebenfalls zu einem 9-substituierten Pteridin. Der Sauerstoffgehalt ihres Produktes ist wesentlich geringer als es der Karrerschen Formulierung entspricht. Auch Karrer c. s.[8a]) finden vor allem im Falle der beiden Xylosen, der d-Galactose und des d,l-Glycerin-aldehyds erheblich zu hohe Kohlenstoff- und Stickstoffwerte. Weygand[17]) vertritt daher, unterstützt durch analoge Feststellungen bei der Kondensation von TOP mit Aldo- und Ketohexosen sowie mit Glycerinaldehyd und Dioxyaceton, eine von der Karrerschen abweichende Auffassung. Sein Schema sieht vor, daß eine zunächst



[17]) B. 82, 27 (1949).

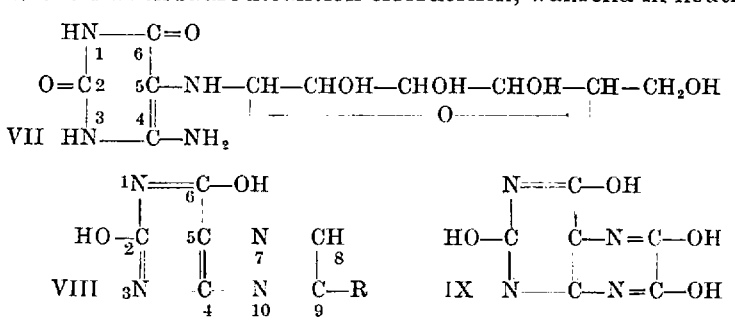
sich bildende Dihydro-Verbindung (V) unter Beteiligung der OH-Gruppe in 1'-Stellung Wasser abspaltet, wodurch es zur Ausbildung einer CH_2- bzw. CH_3-Gruppe in der Seitenkette kommt. Im Falle der Kondensation von TOP mit p-Tolyl-d-isoglucosamin bzw. Glucose enthielte das Pteridin also am C_9 eine 2',3',4'-Trioxy-butyl-Seitenkette (VI). Hydrazinzusatz bewirkt auch beim p-Tolyl-d-isoglucosamin die Entstehung der 8-Tetraoxybutyl-Verbindung.

Die von Karrer c. s.[8a]) nach der ursprünglichen Versuchsanordnung, d. h. ohne Hydrazin gewonnenen, als 2-Amino-6-oxy-8-oxymethyl- und 2-Amino-6-oxy-9-oxymethyl-pteridine angesprochenen Körper aus TOP und Dioxyaceton bzw. Glycerinaldehyd erwiesen sich tatsächlich, wie R. B. Angier c. s.[18]) sowie Weygand, Wacker und Schmied-Korwazik[19]) zeigten, als die entsprechenden 8- bzw. 9-Methylpteridine, die über die zunächst entstehenden 8- bzw. 9-Oxymethyl-Verbindungen durch Wasserabspaltung und anschließende Aromatisierung des Pyrazinrings entstehen. Indessen bewirkt nur im Falle des Dioxyacetons der Zusatz von Hydrazin die Bildung der entsprechenden 8-Oxymethylverbindung[12]). Demgegenüber bleiben aber Karrer und Schwyzer[20]) auf ihrer Ansicht bestehen, daß in den beiden Reaktionsprodukten aus Glucose und Fructose ohne Hydrazinzusatz 9- bzw. 8-Tetraoxybutyl-pteridine vorlägen, weil es ihnen geglückt ist, Tetraacetyl-Derivate dieser Pteridine zu gewinnen. Diese scheinen jedoch nicht einheitlich zu sein. Zudem besteht die Möglichkeit, daß, ebenso wie in den Monoacetyl-Derivaten des 8- und 9-Methylpteridins[12]), auch in jenen Polyoxyalkyl-Derivaten eine Acetylgruppe an anderer Stelle als in der Seitenkette sitzt. Nachdem aber im Falle des Pteridins aus Glucose das Karrersche Analysenergebnis eindeutig für ein Tetraoxybutyl-Derivat spricht[8a]), besteht u. E. keine Ursache, dieses Pteridin anders zu formulieren.

Die von uns studierte Einwirkung von DDP auf die Aldosen d-Xylose, d-Glucose und d-Galactose gestaltet sich hinsichtlich der Isolierung der reinen Pteridine wesentlich schwieriger, als dies bei den Kondensationsprodukten mit TOP der Fall ist. Die Gewinnung der reinen Pteridine mußte hier über die Barium- bzw. die Silbersalze erfolgen. Was die für die Aufklärung des Reaktions-mechanismus in Frage kommenden Verhältnisse anbelangt, bot aber die von uns untersuchte Reaktion insofern günstigere Aussichten, als bereits eine für den Reaktionsablauf möglicherweise in Frage kommende Zwischenstufe hier schon bekannt ist. S. J. Thannhauser und G. Dorfmüller[2]) erhielten bei der Einwirkung von Traubenzucker auf eine genau neutrali-

[18]) Am. Soc. 70, 3029 (1948).
[19]) Exp. 4, 427 (1948).
[20]) Helv. 32, 1041 (1949).

sierte Lösung von DDP-Sulfat bei Wasserbadtemperatur die eingangs schon erwähnte N-glycosidische Verbindung, einen aus 30-proc. Glucoselösung kristallisierbaren, beim Kochen mit Wasser hydrolysierbaren gelben Körper vom Schmp. 205—206°, dem sie die Formel (VII) eines N-Glycosids zuschreiben, eine Annahme, die dem reaktiven Verhalten der Verbindung durchaus gerecht wird*). Das entsprechende N-Glycosid aus TOP und Glucose ist nicht bekannt. Demgegenüber formuliert Karrer[8a]) ohne experimentelle Belege das erste Zwischenprodukt der Reaktion zwischen TOP und Glucose als Schiffsche Base (I). Die Frage, ob das Thannhausersche Glycosid eine Zwischenstufe bei der Pteridinbildung aus DDP und Glucose ist oder ob sich hier zwei verschiedene Reaktionswege abheben, mußte dadurch leicht zu entscheiden sein, daß man das Thannhausersche Glycosid in Glucoselösung — also bei neutralem p_H — Reaktionsbedingungen unterwarf, wie sie sonst zum Pteridin führen. Auch nach mehrstündigem Erhitzen im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad wurde lediglich eine geringfügige Verfärbung beobachtet; die schließlich isolierte Substanz war unverändertes Ausgangsprodukt. Als jedoch dem gleichen Ansatz so viel Schwefelsäure zugefügt wurde, wie das im N-Glycosid vorhandene DDP als Sulfat bindet — womit hinsichtlich der Säurekonzentration völlig identische Verhältnisse wie bei unseren im nachfolgenden beschriebenen Pteridin-Synthesen geschaffen wurden — setzte prompt Pteridinbildung ein, wie sich durch Isolierung des betreffenden Pteridin-Barium-Salzes leicht beweisen ließ. (Versuch S. 136.) Erklärbar wird dies dadurch, daß der Säurezusatz die Glycosidbindung löst und damit die Bildung der Schiffschen Base ermöglicht. Für den Ablauf der Reaktion wäre demnach schwach saures Medium erforderlich. Die intermediäre Bildung 5-N-glycosidischer Verbindungen kommt dabei nicht in Frage. Bei der Einwirkung von o-Phenylendiamin auf d-Glucose trifft man die gleichen Verhältnisse an. Im Falle der Bildung von Tetraoxybutyl-chinoxalin ist schwach saure Reaktion erforderlich, während in neutraler



*) Im Original ist der Zuckerring furoid formuliert.

Lösung die Bildung des Bis-N-glycosids einsetzt[20a]). Im Gegensatz zu diesen Darlegungen steht aber die Tatsache, daß nach Karrer c. s.[8a]) freie TOP-Base mit Aldosen und Ketosen in Wasser in der Siedehitze, bzw. bei 80—90°, auch ohne Zusatz von 5 Vol.% Eisessig Pteridine liefert.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von H. J. Backer und A. C. Houtman[21]), daß sich aus TOP und Redukton (Dioxyacrylaldehyd) ein wenig stabiles Zwischenprodukt gewinnen läßt, das ebenfalls nicht zum Pteridin geschlossen werden kann. Nach Ansicht dieser Autoren ist es am wahrscheinlichsten, daß die aktivere 5-NH_2-Gruppe des Triamins mit der Aldehydgruppe des Reduktons unter Bildung einer Schiffschen Base zusammengetreten ist. Dieser unerwünschte Vorgang wird bei der Folinsäure-Synthese nach Angier[22]), die von Redukton ausgeht, vermieden, indem zunächst nicht dieses sondern die Schiffsche Base aus Redukton und p-Aminobenzoylglutamat mit TOP kondensiert wird.

Bezüglich des Reaktionsmechanismus der Pteridinbildung sind jedenfalls noch wesentliche Punkte ungeklärt. Möglicherweise sind hier aus dem Studium des bisher noch nicht beschriebenen 5-N-glycosids des TOP Aufschlüsse zu erwarten.

Bei der Kondensation der erwähnten Zucker mit DDP, das in Form seines Sulfates zur Anwendung gelangte, verfärbt sich die Reaktionslösung mehr und mehr nach Tief-Rotbraun. Im Gegensatz zu den Beobachtungen Karrers c. s.[8a]) scheiden sich bei unseren Kondensationen die Reaktionsprodukte nicht oder wenigstens nur unvollständig aus der erkalteten sauren Lösung ab. Nach Entfernung etwaiger Abscheidungen fallen dann beim Neutralisieren der Reaktionsgemische mit Alkali hell- bis mittelbraune Niederschläge aus, die aus leidlich reinen Pteridinen bestehen. Der Hauptteil dieser bleibt jedoch in der neutralisierten Lösung. Die Abtrennung der Pteridine aus diesen Lösungen durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd gelang nicht in befriedigender Weise. Einfach und schnell ließen sich jedoch die Pteridine mit Hilfe ihrer sehr schwer löslichen Bariumsalze abtrennen und damit reinigen, wie es in ähnlicher Weise von C. Schöpf[23]) bei der Reinigung des Xanthopterins mit Erfolg geschah.

Um aus den Bariumsalzen die freien Pteridine zu gewinnen, wurden diese in viel Wasser gelöst und mit Silbernitrat in die tiefdunkelroten Silbersalze übergeführt, die mit Schwefelwasserstoff zersetzt wurden. Zum Unterschied zu den Polyoxyalkyl-pteridinen aus TOP, die hellgelbe Färbung aufweisen und mikrokristallin sind, sind unsere Präparate hellbraune bis rotbraune Produkte, die auch im Polarisationsmikroskop keine Kristallstruktur erkennen lassen.

[20a]) P. Grieß und G. Harrow, B. **20**, 2205 (1887); H. Ohle, B. **67**, 155 (1934); F. Weygand, B. **73**, 1268 (1940).
[21]) Rec. **67**, 260 (1949).
[22]) Am. Soc. **70**, 25 (1948).
[23]) Ann. **524**, 83 (1936).

Da Reinigungsversuche, u. a. solche durch Adsorption, nicht zu einer Veränderung der Färbung unserer Pteridine führten, muß diese als Eigenfarbe betrachtet werden. Unsere Pteridine sind alle in Wasser und Formamid sowie in Alkalien und Säuren löslich, in organischen Solventien unlöslich. Ihre Hygroskopizität hat sich nicht beseitigen lassen. Ähnlich den Pteridinen aus TOP und Zuckern zeigen die unsrigen im UV-Licht starke Fluoreszenzerscheinungen. Im sauren Bereich (bis etwa $p_H = 5$) tritt bläulichgrüne bis grüne Fluoreszenz auf, die in der Gegend des Neutralpunktes ($p_H = 6$ bis 7) in ein leuchtendes Himmelblau übergeht, das im Alkalischen oberhalb $p_H = 8$ an Intensität stark abnimmt und grüne Nuancen annehmen kann. Auch im Tageslicht bemerkt man schwach grüne Fluoreszenz. Typisch für unsere Pteridine ist ebenfalls die von Karrer[8a]) angegebene Reaktion mit conc. Jodwasserstoffsäure, die zu Jodabscheidung führt. Conc. Ameisensäure und conc. Schwefelsäure geben indessen keine Farbreaktion.

Weder die Bariumsalze noch die Pteridine selbst ließen sich in kristallisierter Form erhalten. Daß es sich bei ihnen um chemisch einheitliche Substanzen handelt, geht aus den für amorphe Substanzen überraschend gut stimmenden Analysendaten hervor, die für die Bariumsalze ein recht gutes Verhältnis C:N:Ba wie 9:4:1 bzw. 10:4:1, für die freien Pteridine in entsprechend guter Übereinstimmung C:N wie 9:4 bzw. 10:4 ergeben. Wahrscheinlich ist die braune Mischfarbe darauf zurückzuführen, daß in festem Zustand Gemische tautomerer Substanzen vorliegen. Reine amorphe Pteridine ähnlicher Färbung sind verschiedentlich beschrieben[24]).

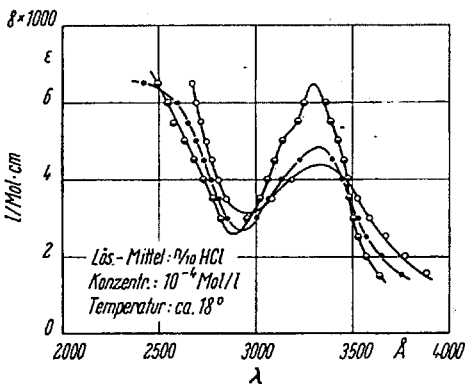
Sowohl die Bariumsalze als auch die freien Pteridine besitzen einen bei den beschriebenen drei Vertretern jeweils identischen Wassergehalt in stöchiometrischem Verhältnis, der sich durch Trocknung i. V. bei 100° nicht verändert, sich jedoch im Falle der Bariumsalze durch Trocknung i. V. bei 115° bezw. 118°, bei den freien Pteridinen durch Trocknung i. V. bei 140° um 1 H_2O verringert. Daß manche Pteridine sehr schwer entfernbares Kristallwasser enthalten, ist bekannt[25]).

Da es bisher nicht gelang, unsere Pteridine — etwa durch Acylierung — in Derivate überzuführen, mußten wir uns darauf beschränken, aus den Ergebnissen unserer zahlreichen Analysen der Bariumsalze und der freien Pteridine vor und nach Entwässerung die Formeln abzuleiten. Danach stehen unter Zugrundelegung der Karrerschen Auffassung (IV) für die Bariumsalze die Formeln $C_9H_8O_5N_4Ba$, 2 H_2O (Xylose) bzw. $C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, 2 H_2O (Glucose, Galactose), für die entsprechenden freien Pteridine $C_9H_{10}O_5N_4$, H_2O bzw. $C_{10}H_{12}O_6N_4$, H_2O zur Diskussion. Nach der Weygandschen Auffassung (VI) müssen die Formeln $C_9H_8O_4N_4Ba$, 3 H_2O bzw.

[24]) Schw. P. No. 254801; C **1950**, I, 2004. Vgl. dagegen loc. cit. [20]). — W. C. J. Ross, Chem. Soc. **1948**, 1128.

[25]) Ann. **544**, 188 (1940).

$C_{10}H_{10}O_5N_4Ba$, 3 H_2O für die Bariumsalze und $C_9H_{10}O_4N_4$, 2 H_2O bzw. $C_{10}H_{12}O_5N_4$, 2 H_2O für die freien Pteridine in Betracht gezogen werden. Für die (partiell) entwässerten Substanzen reduziert sich in allen Fällen der Wassergehalt um 1 H_2O. Nach den beiden Auffassungen unterscheiden sich die im einzelnen Fall in Frage kommenden Formeln um jeweils 2 H, wonach also die Weygandsche Formulierung die höheren H-Werte verlangte. Wie sich aus der Gegenüberstellung der nach beiden Auffassungen berechneten Analysenwerte ergibt, handelt es sich hier um Differenzen in den H-Werten von 0,36—0,75%, die ausreichend sein müßten, um eine Entscheidung zu treffen. Die C- und N-Werte dagegen unterscheiden sich nur unwesentlich. Man gewinnt danach den Eindruck, daß unsere Pteridine am ehesten nach Karrer zu formulieren sind und der Formel VIII entsprechen, wobei R Trioxypropyl (aus DDP und d(-)-Xylose) und Tetraoxybutyl (aus DDP und d-Glucose bzw. d-Galactose) bedeutet.



2.6-Dioxy-9-[*d-threo*]-1', 2,' 3'-trioxypropyl-pteridin (VIIIa)
2.6-Dioxy-9-[*d-arabo*]-1', 2', 3', 4'-tetraoxybutyl-pteridin (VIIIb)
2.6-Dioxy-9-[*d-lyxo*]-1', 2', 3', 4'-tetraoxybutyl-pteridin (VIIIc)

Fig. 1*)

Die aus den Fig. 1 und 2 ersichtlichen UV-Spektralkurven dieser drei Pteridine im sauren und im alkalischen Medium zeigen mit jenen der entsprechenden Karrerschen Pteridinen aus TOP[Sa]) — bekannt sind hier nur jene im alkalischen Medium— weitgehende Übereinstimmung**). Es erscheinen auch hier in alkalischer Lösung zwei Maxima bei 252 mμ und 360 mμ. Der Chromophor ist durch die andersartige Substitution in 2-Stellung nicht wesentlich in seinen Absorptionsverhältnissen beeinflußt.

*) Es wurden in allen 3 Fällen Lösungen der Bariumsalze in $n/_{10}$-HCl benutzt.

**) Für die Aufnahme der UV-Spektren sind wir den Herren Prof. Dr. G. Scheibe und Dipl.-Phys. A. Ehrismann sehr zu Dank verpflichtet.

Eine naheliegende synthetische Möglichkeit in der Reihe der 2,6-Dioxypteridine bot sich schließlich in der Umsetzung von DDP mit Oxalsäure analog der Purrmannschen Synthese des Leukopterins[25]). Das dabei in guter Ausbeute (85%) entstehende Desiminoleukopterin $C_6H_4O_4N_4$ (IX) war schon früher durch H. Wieland, H. Metzger, C. Schöpf und M. Bülow[26]) durch Desaminierung des aus Schmetterlingsflügeln isolierten Leukopterins $C_6H_5O_3N_5$ erhalten worden und stimmt in seinen Eigenschaften mit dem von Wieland und Mitarbeitern dargestellten Körper überein. Wie bei der Purrmannschen Leukopterin-Synthese ließ sich auch hier die Oxalsäureschmelze in Alkali lösen und das Pteridin mit Mineralsäure ausfällen. Besonders empfehlenswert erwies sich dessen Umkristallisation aus Formamid. Das reine Pteridin schied sich hierbei aus der dunkelroten Lösung in hellgelben Nädelchen ab. Desimino-leukopterin bildet ein orange gefärbtes Bariumsalz und ein zitronengelbes Silbersalz. Es fluoresziert wie alle Pteridine am stärksten in neutraler wässeriger Lösung. Das UV-Spektrum im alkalischen Medium gehört einem anderen Typus an als jene unserer oben beschriebenen Pteridine (Fig. 2). Ein Vergleich mit dem von H. Fromherz und A. Kotzschmar[27]) aufgenommenen UV-Absorptionsspektrum des Leukopterins zeigt, daß dessen Maxima (345 mμ und 285 mμ) fast unverändert auch im Spektrum des Desimino-leukopterins auftreten, so daß also auch hier die andersartige Substitution in 2-Stellung den Chromophor in seinen Absorptionsverhältnissen nicht wesentlich ändert.

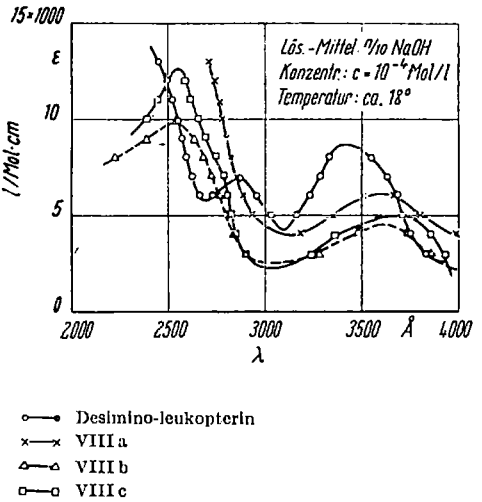


Fig. 2.

Beschreibung der Versuche

Kondensation von d-Glucose mit 5-Formyl-2,4,5-triamino-6-oxypyrimidin

9 g Glucose und 0,935 g FTOP werden in 100 g 70-proc. Ameisensäure 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird alsbald gelbrot, dann weinrot und nimmt schließlich eine dunkelbraune Farbe an. Die im Exsikkator restlos zur Trockne

[26]) Ann. **507**, 245 (1933).
[27]) Ann. **534**, 283 (1938).

gebrachte Reaktionslösung wird mit 50 ccm Alkohol angerieben bzw. überschichtet und der dabei entstehende feste, feinverteilte Anteil von bräunlich-gelber Farbe abgesaugt, erneut mit ganz wenig Alkohol angerieben, wieder abgesaugt und getrocknet. 1,22 g. Die Filtrate werden verworfen. Das Produkt wird dreimal, die ersten beiden Male unter Zusatz von ganz wenig Tierkohle, aus Wasser umkristallisiert, wobei es in Form feiner gelber, manchmal zu Kügelchen vereinigter Mikrokristalle erhalten wird. Die Substanz fluoresziert in neutraler Lösung intensiv hellblau, in saurer schwach grün, in alkalischer blaugrün. In ihrer Zusammensetzung entspricht sie einem 2-Amino-6-oxy-(*tetraoxybutyl*)-pteridin.

$C_{10}H_{13}O_5N_5$ (283,24) Ber. C 42,40 H 4,63 N 24,73
Gef. » 42,05 » 4,60 » 25,29

Ein analog unter Verwendung von TOP durchgeführter Versuch, in dem 4,5 g Glucose mit 0,45 g TOP in 50 g 70-proc. Ameisensäure im Verlauf von 3 Stunden umgesetzt wurden, führte zu einem mit dem obigen identischen Körper.

Gef. C 42,74 H 4,42 N 25,62

Auch beim Umsatz von 5-Formyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin mit Glucose in 90-proc. Ameisensäure entstehen ein oder mehrere durch starke Fluoreszenz ausgezeichnete Pteridine, die noch nicht näher charakterisiert wurden.

Umwandlung des 5-N-Glycosids des 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidins in 2,6-Dioxy-9-[*d-arabo*]-1′,2′,3′,4′-tetraoxybutyl-pteridin

0,5 g Glycosid[2]), das einmal umkristallisiert war, wurde mit 1 g Glucose in 50 ccm Wasser 4 Stunden im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad erhitzt. Hierbei trat keine wesentliche Verfärbung ein. Eine Probe der am Boden des Kolbens befindlichen Abscheidung von schmutzig-gelber Farbe erwies sich als unverändertes Ausgangsprodukt. Als zu dem abgekühlten Ansatz 0,82 ccm 2 n-Schwefelsäure zugefügt worden waren, wurde die Lösung im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad 5 Stunden lang weiter erhitzt. Sie war dann braunrot. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte genau nach den Angaben des Vers. auf S. 137/38 (DDP+Glucose). Das dabei gewonnene Bariumsalz war mit dem dort beschriebenen identisch.

$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, 2 H_2O (455,60) Ber. C 26,37 H 3,10 N 12,30
Gef. » 26,94 » 3,17 » 12,63

2,6-Dioxy-9-[*d-threo*]-1′,2′,3′-trioxypropyl-pteridin

7,5 g ($^1/_{20}$ Mol.) d-Xylose werden in 120 ccm Wasser gelöst, mit 3,75 g 4,5-Diamino-uracil-sulfat versetzt und 5 Stunden auf dem Wasserbad unter Benutzung eines Rückflußkühlers im Stickstoffstrom erhitzt. Die Auflösung des DDT-Sulfates erfolgt bis auf einen kleinen Anteil erst im Verlauf der Reaktion unter Rotbraunfärbung der Lösung. Dieser (600 mg) wird von der noch heißen Lösung abgesaugt, die nach der Behandlung mit Tierkohle beim Abkühlen auf Zimmertemperatur erneut einen Niederschlag abscheidet, der abgesaugt wird (600 mg). Das Filtrat vom p_H-Wert = 2 wird mit 2 n-Natronlauge auf $p_H = 7$ gebracht und über Nacht stehengelassen. Das ausfallende hellbraune Pulver (150 mg) besteht aus praktisch reinem Pteridin. Dessen Hauptteil befindet sich jedoch in der Lösung. Diese wird i. V. weitgehend eingeengt und schließlich im Exsiccator über Ätzkali und Pentoxyd restlos zur Trockne gebracht. Der hinterbleibende dunkelbraune, zähe Sirup wird in 50 ccm Wasser aufgenommen. Diese Lösung wird nach Entfernung unlöslicher Verunreinigungen durch Filtration zwecks Überführung in das Bariumsalz mit 1 Liter in der Kälte gesättigter Barytlauge versetzt und aufgekocht. Der ausgefallene flockig gelbbraune Niederschlag wird abfiltriert, leicht mit kaltem Wasser gewaschen und in 2 n-Salzsäure

in der Hitze zur Entfernung von CO_2 gelöst. Als Rückstand verbleibt Bariumsulfat. Aus der filtrierten sauren Lösung wird das Bariumsalz — diesmal unter sorgfältigem Ausschluß von CO_2 — erneut in der angegebenen Weise mit klarer Barytlösung ausgefällt (beim Aufkochen wurde ein Bunsenventil aufgesetzt) und in einer Apparatur, die die Kohlensäure der Luft fernhielt, abgesaugt und wiederholt mit dest. Wasser gewaschen. Eine exsiccatortrockene Analysenprobe zeigte nach 5-stündiger Trocknung in der Trockenpistole über Pentoxyd bei 100° keine Gewichtsabnahme.

$C_9H_8O_5N_4Ba$, 2 H_2O (425,58) (K.)	Ber.	C 25,40	H 2,84	N 13,17	Ba 32,28
$C_9H_8O_4N_4Ba$, 3 H_2O (427,59) (W.)	Ber.	» 25,28	» 3,30	» 13,11	» 32,12
	Gef.	» 24,74	» 3,01	» 12,89	» 31,35

25,1 mg Sbst.: Gewichtsverlust nach 5 Stunden Trocknung bei 140° i. V. 1,1 mg.

	Ber. für 1 H_2O	4,2%	Gef. 4,4%.		
$C_9H_8O_5N_4Ba$, H_2O (407,56) (K.)	Ber.	C 26,52	H 2,47	N 13,75	Ba 33,70
$C_9H_8O_4N_4Ba$, 2 H_2O (409,58) (W.)	Ber.	» 26,39	» 2,95	» 13,68	» 33,54
	Gef.	» 26,08	» 3,13	» 13,66	» 34,08

Der Hauptteil des Bariumsalzes (2,0 g) wird zur Darstellung des freien Pteridins in 4 l dest. Wasser gelöst und das gesamte Pteridin durch Zugabe einer conc. Silbernitratlösung als dunkelrotes Silbersalz erschöpfend gefällt, wobei, da die Umsetzung quantitativ erfolgt, die ursprünglich orange gefärbte Lösung restlos entfärbt wird. (Wenn an dieser Stelle eine Dunkelfärbung der Lösung beobachtet wird, rührt diese von metallischem Silber her, das aus Silbernitrat durch Spuren von Diamino-uracil infolge Reduktion entsteht. Das Bariumsalz war dann noch nicht genügend rein.) Das Silbersalz wird abgesaugt und so lange mit kaltem Wasser gewaschen, bis die Reaktion auf $Ba^{\cdot\cdot}$ und $Ag^{\cdot}$ negativ ist. In die Suspension des Silbersalzes in 250 ccm Wasser wird bis zur Sättigung Schwefelwasserstoff eingeleitet und der verkorkte Kolben über Nacht stehengelassen. Dann wird vom ausgefallenen Silbersulfid abfiltriert und das Filtrat im Exsiccator über Ätzkali bis auf etwa 3 ccm eingeengt. Das freie Pteridin ist dann als hellbraunes Pulver ausgefallen und kann abgesaugt und getrocknet werden. Ausbeute 600 mg. Zers.Pkt. oberhalb 400°. Die Substanz wurde zur Analyse 5 Stunden i. V. bei 100° in der Trockenpistole über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_9H_{10}O_5N_4$, H_2O (272,22) (K.)	Ber.	C 39,71	H 4,44	N 20,58
$C_9H_{10}O_4N_4$, 2 H_2O (274,23) (W.)	Ber.	» 39,42	» 5,15	» 20,44
	Gef.	» 38,88	» 4,85	» 19,50

44,4 mg Sbst.: Gewichtsverlust nach 5 Stunden Trocknung i. V. bei 115° 3,1 mg.

	Ber. für 1 H_2O	6,6%	Gef. 6,98%.	
$C_9H_{10}O_5N_4$ (254,20) (K.)	Ber.	C 42,52	H 3,97	N 22,04
$C_9H_{10}O_4N_4$, H_2O (256,22) (W.)	Ber.	» 42,18	» 4,72	» 21,87
	Gef.	» 42,29	» 4,94	» 21,24

2,6-Dioxy-9-[*d-arabo*]-1′,2′,3′,4′-tetraoxybutyl-pteridin

9 g ($^1/_{20}$ Mol) d-Glucose, die in 150 ccm Wasser gelöst waren, wurden mit 4,5 g Diamino-uracil-sulfat im Verlauf von 5 Stunden unter den gleichen Bedingungen

wie im vorausgehenden Versuch umgesetzt. Die letzten Anteile des Sulfats gehen im Laufe des Versuches nicht ganz in Lösung. Das Reaktionsgemisch stand über Nacht und wurde am nächsten Morgen von einem nicht unbeträchtlichen Niederschlag, der noch unverändertes Sulfat enthielt, abgesaugt. Das mit 2 n-NaOH auf den Neutralpunkt gebrachte Filtrat lieferte im Laufe eines Tages eine geringe Fällung des rohen Pteridins, die nicht verwertet wurde. Nach deren Entfernung wurde die Flüssigkeit zunächst i. V. weitgehend eingeengt und dann im Exsiccator über Pentoxyd ganz eingetrocknet. Die weiteren Maßnahmen gestalten sich wie im vorausgehenden Versuch. Ausbeute 1,95 g Bariumsalz. Zur Analyse wurden Proben benutzt, die teils nur im Exs. über Pentoxyd, teils in der Trockenpistole bei 100° getrocknet worden waren. Es zeigte sich im letzteren Fall auch hier keine Gewichtsabnahme.

$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, 2 H_2O (455,60) (K.)				
	Ber. C 26,37	H 3,10	N 12,30	Ba 30,15
$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, 3 H_2O (457,62) (W.)				
	Ber. C 26,24	H 3,52	N 12,24	Ba 30,02
	Gef. » 26,12, 25,96	» 3,17, 3,09	» 12,61, 11,76	» 29,62

58,3 mg Sbst.: Gewichtsverlust nach 5 Stunden Trocknung i. V. bei 140° 2,4 mg.

Ber. für 1 H_2O 3,95% Gef. 4,1%.

$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, H_2O (437,59) (K.)				
	Ber. C 27,45	H 2,76	N 12,80	Ba 31,39
$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, 2 H_2O (439,60) (W.)				
	Ber. C 27,32	H 3,21	N 12,75	Ba 31,25
	Gef. » 27,48, 26,92	» 2,48, 3,02	» 12,66, 12,26	» 30,90

Die Gewinnung des freien Pteridins erfolgte in der oben angegebenen Weise über das Silbersalz. Hier muß die schließlich resultierende Lösung wegen der leichteren Löslichkeit des Pteridins bis zur Trockne eingedampft werden.

Das Pteridin wurde zur Analyse bei 100° i. V. über Phosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{10}H_{12}O_6N_4$, H_2O (302,24) (K.)	Ber. C 39,74	H 4,67	N 18,54
$C_{10}H_{12}O_6N_4$, 2 H_2O (304,26) (W.)	Ber. » 39,47	» 5,30	» 18,41
	Gef. » 39,84	» 4,85	» 18,74

31,5 mg Sbst.: Gewichtsverlust nach 5 Stunden Trocknung i. V. bei 115° über Pentoxyd 1,75 mg.

	Ber. für 1 H_2O 5,9%		Gef. 5,6%.	
$C_{10}H_{12}O_6N_4$ (284,23) (K.)	Ber. C 42,26	H 4,26	N 19,71	
$C_{10}H_{12}O_6N_4$, H_2O (286,24) (W.)	Ber. » 41,96	» 4,93	» 19,58	
	Gef. » 42,10	» 4,40	» 19,24	

2,6-Dioxy-9-[*d-lyxo*]-1',2',3',4'-tetraoxybutyl-pteridin

2 g d-Galactose, die in 20 ccm Wasser gelöst waren, wurden mit 1 g Diaminouracil-sulfat 5 Stunden lang unter Einleiten von Stickstoff auf dem Wasserbad erhitzt. Die Auflösung des Sulfats erfolgt im Laufe des Versuchs, während dem sich das Reaktionsgemisch über rotbraun nach dunkelbraun verfärbt. Vom gebildeten Niederschlag wird nach einem Tag abgesaugt. 0,42 g. Das Filtrat wird mit 2 n-NaOH auf $p_H = 7$ gebracht. Der sich im Verlauf von zweimal 24 Stunden bildende Niederschlag wurde ebenfalls durch Absaugen entfernt. 100 mg. Das Filtrat lieferte bei restlosem Einengen im Exsiccator einen blasenziehenden Sirup, der in 10 ccm Wasser aufgenommen wurde. Die filtrierte Lösung ergab mit

heißer Barytlösung einen Niederschlag, der nach mäßigem Auswaschen in n-HCl auf dem Wasserbad gelöst wurde. Das Filtrat wurde in der üblichen Weise mit klarer kalter Barytlösung gefällt und die hellbraune flockige Fällung des Bariumsalzes unter den üblichen Kautelen abgesaugt, gewaschen und mehrere Tage im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet. Es stellt ein lockeres bräunlich-rotes Pulver dar.

$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, 2 H_2O (455,60) (K.)	Ber.	C 26,37	H 3,10	N 12,30	Ba 30,15
$C_{10}H_{10}O_5N_4Ba$, 3 H_2O (457,62) (W.)	Ber.	» 26,24	» 3,52	» 12,24	» 30,02
	Gef.	» 26,25	» 3,28	» 12,00	» 29,08
					29,02

Das bei 118° i. V. bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Salz gab folgende Analysenwerte:

$C_{10}H_{10}O_6N_4Ba$, H_2O (437,59) (K.)	Ber.	C 27,45	H 2,76	N 12,80
$C_{10}H_{10}O_5N_4Ba$, 2 H_2O (439,60) (W.)	Ber.	» 27,32	» 3,21	» 12,75
	Gef.	» 27,39	» 3,27	» 12,02

Die Gewinnung des freien Pteridins erfolgt auch hier über das Silbersalz, wobei die Pteridinlösung schließlich bis zur Trockne eingedampft werden muß.

$C_{10}H_{12}O_6N_4$, H_2O (302,24) (K.)	Ber.	C 39,74	H 4,67	N 18,54
$C_{10}H_{12}O_5N_4$, 2 H_2O (304,26) (W.)	Ber.	» 39,47	» 5,30	» 18,41
	Gef.	» 39,02, 38,82	» 5,18, 5,04	» 19,10

Desimino-leukopterin (2,6,8,9-Tetraoxy-pteridin)

1 g 4,5-Diamino-uracil-sulfat werden mit 5 g Oxalsäure verrieben und im Ölbad in einem weithalsigen Erlenmeyer-Kolben erhitzt. Bei 120° wurde die Schmelze vorübergehend klar. Die Temperatur wurde nun im Verlauf einer Stunde auf 240° gesteigert und noch 10 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsprodukt löst sich in 30 ccm 2 n-Natronlauge zu einer orangegefärbten Lösung. Sie hellt sich beim Aufkochen mit Tierkohle nur wenig auf. Das Pteridin wird mit Salzsäure wieder ausgefällt, indem man die heiße Lösung in 100 ccm siedende 2 n-HCl eintropft. Das Desimino-leukopterin scheidet sich als hellgelbes Pulver ab. Es wird abgesaugt und aus 200 ccm reinem Formamid in der Wärme umkristallisiert, aus dem es sich beim Abkühlen in feinen hellgelben Nädelchen abscheidet. Die Ausbeute beträgt 85% d. Th.

Die Substanz kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser, welches sie durch Trocknung bei 140° i. V. über Phosphorpentoxyd verliert. Der Zersetzungspunkt liegt oberhalb 350°. Die Fluoreszenz liegt bei $p_H = 1$ bis $p_H = 5$ im grünen Bereich, bei $p_H = 6$ bis $p_H = 7$ fluoresziert die Substanz leuchtend blau und oberhalb $p_H = 8$ schwächer hellblau.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° i. V. getrocknet.

$C_6H_4O_4N_4$, H_2O (214,14)	Ber.	C 33,65	H 2,82	N 26,16	H_2O 8,41
	Gef.	» 33,81	» 3,35	» 25,78	» 8,42
$C_6H_4O_4N_4$ (196,12)	Ber.	C 36,74	H 2,06	N 28,57	
	Gef.	» 37,11	» 2,02	» 28,22	

Die Synthese optisch aktiver Di-deuterocitronensäuren

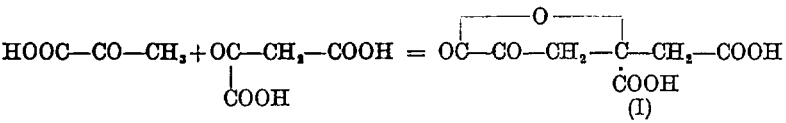
Von *Carl Martius* und *Gustav Schorre*

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut Tübingen)

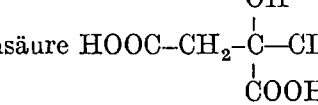
(Eingelaufen am 16. August 1950)

Die in der folgenden Arbeit beschriebenen Versuche über den asymmetrischen enzymatischen Abbau der Citronensäure erforderten die Darstellung einer Citronensäure, die in einer der beiden gleichen Molekülhälften isotop substituiert sein mußte. Da isotoper Kohlenstoff hierfür nicht zur Verfügung stand, kam nur der Ersatz des Wasserstoffes der einen CH_2-Gruppe durch Deuterium in Frage. Zur Darstellung der gewünschten Verbindung bot sich uns folgender Weg:

Brenztraubensäure und Oxalessigsäure vereinigen sich, wie von dem einen von uns schon vor längerer Zeit gezeigt werden konnte[1]), in schwach alkalischer Lösung durch eine Aldolkondensation zu Oxalcitramalsäure (I) bzw. ihrem Lacton, die sich durch fraktionierte Extraktion in leidlicher Ausbeute aus dem Gemisch verschiedener Kondensationsprodukte isolieren läßt und die weiterhin durch Wasserstoffperoxyd leicht zu Citronensäure oxydiert werden kann.



Diese Oxalcitramalsäure liegt in Lösung als Enol vor, und der bewegliche Wasserstoff der neben der CO-Gruppe stehenden CH_2-Gruppe ist demnach durch einfaches Stehenlassen mit D_2O leicht durch Deuterium ersetzbar. Eine auf solche Weise di-deuterierte Oxalcitramalsäure läßt sich mittels D_2O_2 ohne Rücktausch des Deuteriums leicht zu einseitig deuterierten Citronensäuren oxydieren. Die leicht beweglichen sauerstoffgebundenen Deuteriumatome werden zum Schluß durch Abdampfen mit H_2O durch gewöhnlichen Wasserstoff ersetzt. Man erhält so die Racemform der



Di-deuterocitronensäure $HOOC{-}CH_2{-}C(OH)(COOH){-}CD_2{-}COOH$, in Mischung mit etwas weniger vollständig deuterierten Verbindungen, wenn nur beschränkte Mengen D_2O zum Austausch zur Verfügung stehen. In unserem Falle betrug der Austausch rund 80%.

[1]) C. Martius, H. 279, 102 (1943).

Da, wie ebenfalls schon früher gezeigt werden konnte[1]), die Oxalcitramalsäure über ihr saures Brucinsalz leicht in die optischen Antipoden gespalten werden kann, bot sich die Möglichkeit, auf die gleiche einfache Weise die stereoisomeren di-deuterierten Citronensäuren darzustellen. Bei der Wiederholung der Aufspaltung ergab sich zunächst, daß der seinerzeit angegebene Enddrehwert von —166° noch nicht der reinen (—) Säure entspricht. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther stieg die spez. Drehung bis zu dem konstanten Wert von $[\alpha]_{546}^{20} = -215°$. Die aus den Mutterlaugen der Brucinsalz-Fällung isolierte unreine (+) Säure konnte auf dieselbe einfache Weise bis zum gleichen reziproken Endwert gereinigt werden.

Bei der Prüfung des optischen Verhaltens der aus diesen beiden akt. Oxalcitramalsäuren durch aufeinanderfolgende Behandlung mit D_2O und D_2O_2 erhaltenen d- und l-Di-deuterocitronensäuren stellte es sich zu unserer Überraschung heraus, daß dieselben die Ebene des polarisierten Lichtes drehten, und zwar im gleichen Sinne wie die Ausgangssäuren. Die spez. Drehung in Wasser gemessen ist zwar nur gering, sie beträgt nur um 1°, doch läßt sich die Drehung durch Komplexbildung mit Ammoniummolybdat stark erhöhen und erreicht dann einen Wert von 33°. Da die beiden Antipoden mit dem annähernd gleichen entgegengesetzten Drehwert dargestellt werden konnten — geringe Unterschiede erklären sich durch den nicht ganz gleichen Ersatz der H-Atome durch Deuterium —, Ablesefehler bei der Bestimmung der Drehung dank der relativ hohen Rotation nicht ins Gewicht fallen und optisch aktive Verunreinigungen ausgeschlossen werden konnten, liegt somit ein eindeutiger und gesicherter Fall einer durch Ersatz von H durch D bewirkten optischen Aktivität vor.

Beschreibung der Versuche

Zur Isotopen-Analyse der verschiedenen deuterierten Verbindungen bedienten wir uns der sehr bequemen und zuverlässigen Methode des fallenden Tropfens nach Schönheimer und Rittenberg[2]). Zur Füllung des Fallrohres benutzten wir m-Fluortoluol, die Temperatur des auf $^1/_{1000}°$ konstanten Thermostaten betrug etwa 19,5°. Zur Kontrolle der zunächst aufgestellten Eichkurven und um etwaige Veränderungen der Temperatureinstellung zu eliminieren, wurde bei jeder Bestimmung eine Wasserprobe genau bekannten D-Gehaltes, die etwa dem zu erwartenden Gehalt des Verbrennungswassers entsprach, mit getestet und die Eichkurven

[2]) D. Rittenberg, R. Schoenheimer und R. Keston, J. biol. Chem. 122 227 (1937).

entsprechend korrigiert. Zur Verbrennung wurden die „schweren" Verbindungen mit einem Vielfachen der gewöhnlichen Verbindung gemischt*).

Die Darstellung der Oxal-citramalsäure geschah nach der früher gegebenen Vorschrift. Es sei darauf hingewiesen, daß nur frisch destillierte, kristallisierbare Brenztraubensäure und reine Oxalessigsäure gute Resultate liefern.

Spaltung der d,l-Oxalcitramalsäure durch Brucin

8,3 g O. C. S. (= Oxalcitramalsäure) (Schmp. 177° Zers.) wurden in 50 ccm heißem Wasser gelöst und mit einer heißen Lösung von 9,7 g Brucin in 200 ccm Wasser versetzt. Nach 8-stündigem Stehen bei 0° wurde das ausgefallene saure Brucinsalz abfiltriert, in 5 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit Soda auf p_H 8,0 bis 8,4 gebracht. Das ausgefallene Brucin wurde abgesaugt, das Filtrat dreimal mit Chloroform durchgeschüttelt, mit 2n-H_2SO_4 auf p_H 1,4 gebracht und erschöpfend mit Äther (peroxydfrei) extrahiert. Der Abdampfrückstand kristallisierte nach kurzem Stehen i. V.

Ausbeute: 1,9 g = 46%. $[\alpha]_{546}^{20} = -167°$. Fünfmaliges Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther gab farblose Kristalle. Schmp. 162—163° (Zers.).

$[\alpha]_{546}^{20} = -215°$. Ausbeute 1,2 g = 29%.

Das Filtrat des sauren Brucinsalzes wurde i. V. auf 50 ccm eingeengt und acht Tage bei 0° stehen gelassen. Nach Abfiltrieren eines Niederschlages wurde wie oben aufgearbeitet. Ausbeute 2,2 g = 53% d. Th.

$[\alpha]_{546}^{20} = +158°$ in Wasser. Nach sechsmaligem Umkristallisieren wie oben. Schmp. 161,5—162,5° (Zers.). Ausbeute 1,5 g. (36% d. Th.). $[\alpha]_{546}^{20} = +213°$.

Darstellung von Deuteriumperoxyd

8 g Phosphorpentoxyd wurden in 6 ccm D_2O gelöst, kurz aufgekocht, mit Eis-Kochsalz gekühlt und unter Rühren so lange feingepulvertes Natriumperoxyd eingetragen, bis ein p_H von 7,6 erreicht war. Das Gemisch wurde dann mit 2 ccm D_3PO_4 (aus 5 g P_2O_5 und 2,3 ccm D_2O) angesäuert und i. V. destilliert (Kühlung durch CO_2/Äther); Ausbeute 3,8 ccm 29-proc. D_2O_2.

Darstellung von rac. Dideuterocitronensäure

1,5 g Oxal-citramalsäure wurden in 1,5 ccm D_2O (96,3%) gelöst, 12 Stunden stehengelassen und dann das D_2O i. V. abdestilliert. Nach viermaliger Wiederholung dieser Prozedur wurde der Abdampfrückstand in wenig D_2O gelöst, mit 0,9 ccm D_2O_2 versetzt und 24 Stunden stehengelassen. D_2O_2 und D_2O wurden wiederum i. V. entfernt und der Rückstand 5-mal mit je 1,5 ccm H_2O i. V. abgedampft. Aus Essigester/Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 152/153°. Ausbeute 810 mg.

*) Herrn Prof. Bernhard, Basel, möchten wir auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen für die wertvollen Ratschläge, den Aufbau der Apparatur und die Durchführung der Analysen betreffend.

2 Isotopen-Analysen ergaben Werte des D-Gehaltes des Verbrennungswassers, die einem 79-proc. bzw. 79,4-proc. Ersatz des Wasserstoffes der einen CH_2-Gruppe durch Deuterium entsprachen.

Darstellung von (—)-α,α-Dideuterocitronensäure

1,23 g (—)-O. C. S. wurden in entsprechender Weise 5-mal mit je 5 ccm D_2O behandelt und mit 4 ccm 10,2-proc. D_2O_2 oxydiert und wie oben weiter aufgearbeitet. Aus Essigester/Petroläther Kristalle vom Schmp. 148—149°. Ausbeute 420 mg. 54,9 mg verbrauchten 8,5 ccm n/10-KOH. Äquiv.-Gew. gef. 64,6, ber. 64,5. Spez. Drehung in gesättigter Ammoniummolybdatlösung unter Zusatz von etwas Eisessig: $[\alpha]_{546}^{20} = -33{,}6° \pm 2$.

Die Isotopen-Analyse ergab, daß 96,1% des Wasserstoffes der CH_2-Gruppe durch Deuterium ersetzt waren.

Darstellung von (+)-α,α-Dideuterocitronensäure

Die Darstellung erfolgte analog derjenigen der (—)-Säure. Ausbeute 760 mg = 55%. Schmp. 149—150,5°.

Drehung in reinem Wasser (c = 12,61 g/100 ccm Lösung). $[\alpha]_{546}^{20} = +1{,}03° \pm 0{,}06°$. Drehung in Ammoniummolybdatlösung: $[\alpha]_{546}^{20} = +31{,}9° \pm 2°$ (c = 2,730 g/100 ccm ges. Ammoniummolybdatlösung).

42,7 mg verbrauchten 6,6 n/10-KOH. Äquiv. gef. 64,7, ber. 64,6.

Nach der Isotopen-Analyse waren 95,9% des Wasserstoffes der CH_2-Gruppe durch Deuterium ersetzt.

Der enzymatische Abbau der isomeren α,α-Di-deuterocitronensäuren

Von *Carl Martius* und *Gustav Schorre*

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut Tübingen)

(Eingelaufen am 16. August 1950)

Die im folgenden beschriebenen Versuche über den enzymatischen Abbau der isomeren dideuterierten Citronensäuren zu den entsprechenden α-Ketoglutarsäuren sollen einen experimentellen Beitrag zu einem interessanten stereochemischen Problem liefern, das erstmals auftauchte, als man die Bildung und den Abbau der Säuren des Citronensäure-Cyclus mittels der Isotopentechnik untersuchte[1]). Diese teils mit markierter Oxalessigsäure, teils mit Acetessigsäure durchgeführten Untersuchungen hatten bekanntlich übereinstimmend eine Verteilung der zur Markierung verwandten isotopen Kohlenstoffatome auf die Säuren des Cyclus ergeben, die

[1]) Evans, jr. und Slotin, J. biol. Chem. **141**, 439 (1941); H. G. Wood, C. H. Werkman, A. Hemingway und A. Nier, J. biol. Chem. **142**, 31 (1942); J. M. Buchanan. W. Sakami, S. Gurin und D. W. Wilson, J. biol. Chem. **159**, 695 (1945).

mit der Annahme der symmetrisch gebauten Citronensäure als erstem Glied nicht vereinbar schien und zur Aufstellung eines abgeänderten Schemas, des sogenannten Tricarbonsäure-Cyclus, geführt hatte, nach welchem primär *cis*-Aconitsäure entstehen sollte. Man hat unter dem Eindruck der scheinbar unwiderlegbaren Argumente dieser Isotopenversuche indessen zu sehr das Unwahrscheinliche einer Theorie übersehen, die die Citronensäure auf ein Nebengeleis des Abbaus schob.

Durch eine kurze Mitteilung von Ogston[2]), welcher 1948 rein theoretisch darlegte, daß auch symmetrisch gebaute Verbindungen der allgemeinen Formel CX_2YZ asymmetrisch abgebaut werden können, wurde das ganze Problem, dem nach dem Verfasser allgemeinere Bedeutung zukommt, in eine ganz neue Perspektive gerückt. Hiernach müssen derartige Verbindungen, sofern sie aus einem optisch aktiven Vorläufer hervorgegangen sind, — oder was auf dasselbe hinauslaufen dürfte, wenn sie auf enzymatischem Wege entstanden sind — immer dann asymmetrisch abgebaut werden, wenn die Fixation an das umsetzende Ferment gleichzeitig an drei Punkten erfolgt und diese verschiedene enzymatische Wirksamkeit besitzen. Eine Vertauschung der gleichen Molekülhälften ist dann, wie die Betrachtung eines einfachen Modelles sofort zeigt, nicht möglich. Zur experimentellen Prüfung dieser Theorie wurden die in der vorangehenden Mitteilung beschriebenen dideuterierten Citronensäuren durch Bebrüten mit Taubenbrustmuskelbrei nach Krebs[3]) unter Zusatz von Arsenit enzymatisch bis zur Stufe der α-Ketoglutarsäuren abgebaut, die als schwerlösliche Dinitrophenylhydrazone isoliert und der Isotopen-Analyse zugeführt wurden.

Die ersten, noch ohne Kenntnis der Ogstonschen Theorie mit der Racemform der Di-deuterocitronensäure unternommenen Abbauversuche, welche den Einfluß isotoper Atome auf den Abbau der Citronensäure klären sollten, führten zu dem von uns nicht erwarteten Ergebnis, daß die als Dinitrophenylhydrazon isolierte Ketoglutarsäure genau die Hälfte des Deuteriumgehaltes der Ausgangsäure enthielt. Erwartet hatten wir entweder einen vollständig einseitigen Abbau oder aber wenigstens eine Bevorzugung der „leichten" Seite bei der zur *cis*-Aconitsäure führenden Wasserabspaltung, d. h. einen höheren Deuteriumgehalt des Abbauproduktes als ihn die Analyse ergab.

Die dann zu unserer Kenntnis gelangende Publikation von Ogston brachte die Lösung des Problemes, da durch einen streng asymmetrisch erfolgenden Abbau der isotop substituierten race-

[2]) A. G. Ogston, Nature (London) 162, 4129 (1948).
[3]) H. A. Krebs, Enzymologia 4, 148 (1937).

mischen Citronensäure ohne Rücksicht auf die verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit der H- und D-Atome eine derartige gleichmäßige Verteilung des Isotops auf die Abbauprodukte erzwungen werden muß.

Die daraufhin mit den reinen d- und l-Formen der Di-deuterocitronensäure durchgeführten Abbauversuche brachten die erwartete weitere Bestätigung der Theorie. In dem beim Abbau der (—)-Säure erhaltenen Hydrazon fand sich praktisch der gesamte Deuteriumgehalt des Ausgangsstoffes wieder. Eine geringe Abnahme — in unserem Falle 5% — war zu erwarten, da durch die im Muskelbrei enthaltene oder in ihm gebildete nicht isotope Ketoglutarsäure eine gewisse Verdünnung eintreten muß. Der Abbau der (+)-Säure dagegen lieferte ein Hydrazon, das keine Spur Deuterium mehr enthielt; hier war der Abbau demnach ganz nach der „schweren" Seite hin erfolgt.

Diese Ergebnisse bedeuten zunächst eine klare Bestätigung der Überlegungen von Ogston. Eine definitive Entscheidung der Frage, ob im Cyclus primär Citronensäure oder Aconitsäure entsteht, ist damit freilich noch nicht gegeben; der Annahme, daß Citronensäure das Primärprodukt der Kondensationsreaktion darstellt, steht nunmehr aber nichts mehr im Wege. Zwar wurden von Krebs[4]) Versuche publiciert, die das Aconitsäure-Schema auch reaktionskinetisch und rein chemisch stützen sollten, doch konnte eine wiederholte Nachprüfung die Ergebnisse von Krebs nicht bestätigen[5]), so daß auch diese Argumente wegfallen. Die Frage darf als im Sinne eines Citronensäure-Cyclus entschieden gelten, um so mehr als in neuester Zeit eine Reihe von Beobachtungen gemacht wurden, die alle in diese Richtung weisen[6]).

Es erscheint uns nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß der beschriebene asymmetrische Abbau der deuterierten Citronensäuren ursächlich nichts mit deren Isotopengehalt zu tun hat, der nur zum Nachweis des Effektes nötig ist. Wie an einem einfachen Modell leicht zu sehen ist, genügt dabei auch eine nur „gedachte" Markierung.

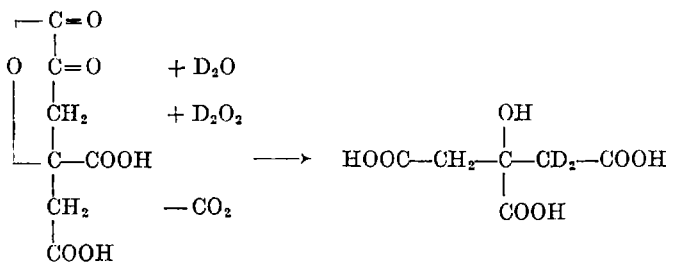
Die Beziehungen der deuterierten Citronensäuren zu den entsprechenden Oxal-citramalsäuren würden es sogar ermöglichen, der gewöhnlichen im Stoffwechsel entstehenden Citronensäure eine bestimmte sterische Konfiguration zuzuordnen, wenn man die ungleiche Herkunft der beiden an sich gleichen CH_2-COOH-Gruppen zur Kennzeichnung einer bestimmten sterischen Konfiguration

[4]) H. A. Krebs, Biochem. J. 36, IX (1942); derselbe, u. L. V. Eggleston, Biochem. J. 42, 294 (1948).

[5]) Vgl. C. Martius und F. Lynen, „Probleme des Citronensäurecyklus." Advances in Enzymology X. S. 197. Interscience Publ. New-York 1950.

[6]) Stern und S. Ochoa, J. biol. Chem. 179, 491 (1949).

heranzöge. Eine experimentelle Zurückführung auf Stoffe bekannter Konfiguration dürfte in Anbetracht der zu erwartenden Schwierigkeiten allerdings nicht lohnen, doch gelingt dies sehr einfach mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, wenn man die bekannte Hudsonsche Regel auf die Oxal-citramalsäure-lactone anwendet. Dann käme der linksdrehenden Oxal-citramalsäure die l-Konfiguration zu und gleicherweise der aus ihr entstehenden (—)-Dideuterocitronensäure. Da der Deuteriumgehalt dieser Form beim Abbau sich in der α-Ketoglutarsäure wiederfindet und alle früheren Isotopenversuche das gleiche für die Markierungsatome gezeigt haben, die über den 2-C-Partner in den Citronensäure-Cyclus eingeführt wurden, muß bei einem Citronensäure-Molekül, dessen OH-Gruppe nach oben und dessen CH_2-COOH-Gruppen nach rechts bzw. links zeigen, die linke CH_2-COOH-Gruppe aus der Oxalessigsäure hervorgegangen sein.



l(—)-Oxal-citramalsäure-lacton l(—)-Di-deuterocitronensäure

Beschreibung der Versuche

Enzymatischer Abbau der rac. Dideuterocitronensäure

35 g Taubenbrustmuskelbrei (Latapiemühle), 0,50 g rac. Deuterocitronensäure mit NaOH neutralisiert, 100 ccm Phosphatpuffer $p_H = 7{,}6$ und 6 ccm n/10-Natriumarsenitlösung wurden auf zwei Erlenmeyerkolben von 200 ccm verteilt, diese mit Sauerstoff gefüllt und 2 Std. bei 37° im Thermostaten langsam gedreht. Das Trichloressigsäure-Filtrat wurde mit Dinitrophenylhydrazin in HCl versetzt und nach mehrstündigem Stehen das ausgefallene Hydrazon abgesaugt. Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 218°. Ausbeute 185 mg. Zur Analyse wurde sorgfältig über P_2O_5 i.V. getrocknet.

Isotopen-Analyse: 1. 0,0820 g „schweres" Hydrazon
+1,3154 g gew. Hydrazon
lieferten ein Verbrennungswasser mit 0,50% D_2O (für genau hälftigen Abbau, ber. 0,52%).

2. 0,0982 g „schweres" Hydrazon
+1,5938 g gew. Hydrazon
lieferten ein Verbrennungswasser mit 0,53% D_2O (ber. 0,51%).

Enzymatischer Abbau der (—)-Dideuterocitronensäure

Der Ansatz enthielt 38 g Taubenbrustmuskel, 70 ccm Phosphatpuffer p_H 7,4, 0,322 g (—)-Dideuterocitronensäure, 14,7 mg Methylenblau und 8 ccm n/10-Natriumarsenit. Eine Stunde bei 37° unter Sauerstoff. Das Dinitrophenylhydrazon wurde 3-mal aus Methanol/Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert Erhalten 230 mg vom Schmp. 220—222° (Zers.).

Isotopen-Analyse: 0,0846 g „schweres" Hydrazon
+0,9733 g gew. Hydrazon.

Verbrennungswasser:

gef. 1,60% D_2O = 91 Atomproc. D in einer CH_2-Gruppe
ber. 1,76% D_2O für 100 Atomproc. D » » »
1,69% D_2O » 96 Atomproc. D » » »

Abbau der (+)-Dideuterocitronensäure

Der Ansatz — 50 g Brustmuskelbrei, 70 ccm Puffer, 0,3592 g Deuterocitronensäure, 13,7 mg Methylenblau und 9 ccm Arsenit, analog behandelt und aufgearbeitet — ergab 174 mg Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 218—219° (Zers.).

0,1068 g des so gewonnenen Dinitrophenylhydrazones mit 1,3714 g „gewöhnlichem" Dinitrophenylhydrazon zusammen verbrannt lieferte ein Verbrennungswasser, das die gleiche Fallzeit zeigte wie eine Probe Verbrennungswasser, das durch Verbrennung reinen α-Ketoglutarsäure-dinitrophenylhydrazons gewonnen war.

Gehalt an D_2O also = 0%.

Zusammenfassung

Beim Abbau der racemischen und der beiden optisch aktiven Formen der Dideuterocitronensäure durch Taubenbrustmuskel unter Zusatz von Arsenit wurden die entstehenden α-Ketoglutarsäuren als Dinitrophenylhydrazone isoliert. Die Isotopen-Analyse ergab, daß beim Abbau der (—)-Säure der gesamte Deuteriumgehalt des Ausgangsmateriales in der Ketosäure wiedergefunden wird, beim Abbau der (+)-Säure dagegen ganz verlorengeht; das Racemat wird genau hälftig abgebaut.

Alkali-empfindliche Glykoside[1]): Über das Iso-salicin und seine fermentative Spaltung

Von *Burckhardt Helferich* und *Hermine Liesen*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn)

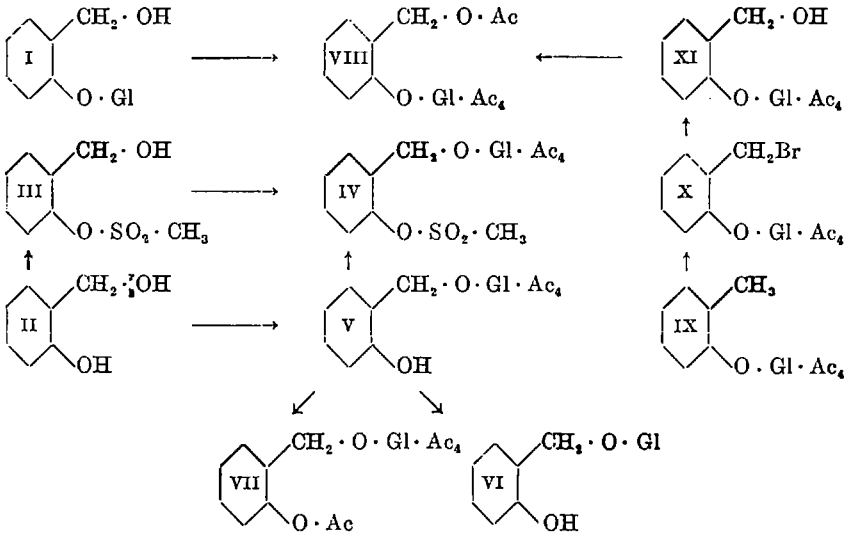
(Eingelaufen am 31. August 1950)

Das Salicin (I), ein β-d-Glucosid des Saligenins (II), trägt den Zucker an dem phenolischen Hydroxyl. Das isomere Iso-salicin (VI) ist bisher in der Natur nicht aufgefunden worden. Es ist auf biochemischem Wege von E. Bourquelot und H. Herissey[2]) aus Saligenin und Glucose mittels Emulsin in Aceton-Wasser gewonnen worden. 1935 hat dann Rabaté[3]) entdeckt, daß aus Salicin durch „Umlagerung" des Zuckerrestes, durch „Umglucosidifizierung" mit Hilfe eines in den Blättern von Weidenarten vorkommenden emulsin-ähnlichen Fermentes das Iso-salicin gewonnen werden kann.

Das Iso-salicin wird von Bourquelot und von Rabaté als ein β-d-Glucosid beschrieben, das, wenn auch langsam, Fehlingsche Lösung in der Hitze reduziert und daher als alkali-labiles Glucosid anzusehen ist. Da jede Schwächung der normalen Glykosid-bindung durch Nachbargruppen im eigenen Molekül im Hinblick auf die fermentative Glykosidspaltung von Interesse ist, wurde in der vorliegenden Arbeit das Iso-salicin durch chemische Synthese besser zugänglich gemacht.

Die ersten Versuche sollten von einem am phenolischen Hydroxyl maskierten, also z. B. benzoylierten Saligenin ausgehen. Diese Versuche führten zu Tautomerieerscheinungen, die vor kurzem beschrieben sind[4]) und die daher nicht zu dem gewünschten Ziel führten. Größere Aussicht bot ein am phenolischen Hydroxyl mesyliertes Saligenin, das ohne Schwierigkeit aus Saligenin und Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid) in wäßrigem Alkali gewonnen werden konnte (III). Auch die Kondensation mit Acetobromglucose in Äther mit Ag_2CO_3 zum Mesyl-tetra-acetyl-β-d-glucosido-saligenin (IV), dem Mesyl-tetra-acetyl-iso-salicin, gelang. Aber dieser Weg wurde nicht weiter verfolgt, als sich ein einfacher Weg aus dem Saligenin zu dem Isosalicin ergab.

[1]) B. Helferich und Gisela Weber, Zeitschr. für Naturforschung 4b, 193 (1949).
[2]) C. r. **156**, 1790 (1913).
[3]) Bull. soc. chim. biol. **112**, 561 (1935).
[4]) B. Helferich und H. Liesen, Ber. (1950) im Druck.



Gl = -β-d-Glucosyl ($C_6H_{11}O_5$). Ac = -Acetyl ($CH_3 \cdot CO$).
$Gl \cdot Ac_4$ = -Tetra-acetyl-β-d-glucosyl ($C_6H_7O_5[CH_3 \cdot CO]_4$).

Die beiden Hydroxylgruppen des Saligenins, die eine phenolisch, die andere alkoholisch, verhalten sich bei den üblichen Glucosidifizierungs-Reaktionen so verschieden, daß es gelingt, die alkoholische allein zur Kondensation zu bringen. In Äther reagiert mit Acetobromglucose und Silbercarbonat die alkoholische OH, so daß in brauchbarer Ausbeute das Tetra-acetyl-iso-salicin (V) entsteht, das durch vorsichtige Entacetylierung glatt in das freie Iso-salicin (VI) übergeführt werden kann.

Die bei der größeren zur Verfügung stehenden Menge genauer durchgeführte Untersuchung der Substanz ergab folgende Eigenschaften: Das Glucosid kristallisiert aus Wasser mit $3\,H_2O$, von denen zwei leicht (Zimmertemperatur, Vakuum, P_2O_5), das dritte erst bei etwas höherer Temperatur (55°) abgegeben werden. Das wasserhaltige Glucosid zeigt einen scharfen Schmelzpunkt bei 87°. Es ist wasserfrei sehr hygroskopisch. Das Iso-salicin ist, so wie es Bourquelot schon angibt, nicht ganz alkalistabil. Bei 10 Minuten langem Kochen mit Fehlingscher Lösung wird diese merklich reduziert. Es wird interessant sein, zu untersuchen, wie sich diese Alkaliempfindlichkeit bei Substitution an der freien phenolischen Hydroxylgruppe ändert. Versuche in dieser Richtung sind in Angriff genommen.

Eine Eisenchlorid-Reaktion gibt das Iso-salicin nicht. Aber es gibt eine ganze Reihe von Fällen, wo diese Reaktion bei geeigneter

Substitution am Benzolkern auch bei anderen Phenolen ausbleibt[5]). Immerhin wurde besonderer Wert darauf gelegt, diese freie phenolische Hydroxylgruppe sicherzustellen: Die am Zucker tetra-acetylierte Verbindung (V) löst sich glatt in kalter verdünnter NaOH, während Tetra-acetyl-salicin (XI) dies nicht tut. Außerdem geht sie glatt in das obenerwähnte Mesyl-tetra-acetyl-glucosido-saligenin (Mesyl-tetra-acetyl-iso-salicin (IV)) über. Weiter läßt sie sich zu einem Penta-acetyl-isosalicin (VII) acetylieren, das sich von dem nach Kunz[6]) hergestellten, und auch auf einem anderen Weg[7,8]) gewonnenen (IX—VIII) Penta-acetyl-salicin (VIII) unterscheidet.

Die Unterschiede in Schmp. und Drehung ergeben sich aus der folgenden Übersicht:

	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$
Salicin (I)	201° (wasserfrei)	— 62,5° (H_2O)
Iso-salicin (VI)	87° (wasserhaltig)	— 44,3° (H_2O) (wasserfrei ber.)
Tetra-acetyl-salicin (XI)	126°	— 16,9° ($CHCl_3$)
Tetra-acetyl-iso-salicin (V)	113°	— 52,9° ($CHCl_3$)
Penta-acetyl-salicin (VIII)	130°	— 19,4° ($CHCl_3$)
Penta-acetyl-iso-salicin (VII)	127°	— 56,9° ($CHCl_3$)

Durch 0,5 n-HCl wird das Iso-salicin etwa zehnmal so schnell gespalten als das Salicin. Unter den im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen — 80° — ist die Reaktionskonstante (erster Ordnung) für Salicin etwa 0,006, für Iso-salicin 0,07. Bei der Spaltung durch Süßmandel-Emulsin ist das Verhältnis gerade umgekehrt. Mit einem Fermentpräparat von dem β-d-Glucosidasewert[9]) 0,4 ist die Wertigkeit[10]) gegenüber Salicin 0,75, gegenüber Iso-salicin 0,12.

Die Wertigkeit ist errechnet nach der Formel

$$W = \frac{\log \frac{A - E}{\alpha_t - E}}{t \times \lg 2 \times g}$$

A = Anfangsdrehung. E = Enddrehung, bei vollständiger Spaltung. t = Zeit in Minuten. g = Gramm Fermentpräparat in 50 ccm Bestimmungsgemisch.

Besonders interessant war es, die Einwirkung des von Rabaté ausführlich beschriebenen[3]), emulsinähnlichen Fermentes in den Blättern von Salix purpurea L. zu untersuchen. Dieses Ferment

[5]) Gordon H. Stillson, D. W. Sawyer und Ch. K. Hunt, Am. Soc. 67, 303 (1945). — Thiele und Dimroth, A. 305, 110, 113 (1899).

[6]) Kunz, Am. Soc. 48, 262 (1926).

[7]) B. Helferich und R. Goetz, Ber. 65, 407 (1932).

[8]) B. Helferich, E. Günther und S. Winkler, A. 508, 195 (1931).

[9]) R. Weidenhagen, Zeitschr. Ver. Dtsch. Zuckerind. 79, 591 (1929).

[10]) B. Helferich, Ergebn. d. Enzymforschung VII, 84 (1938).

läßt sich von dem Blattmehl nicht trennen. Es spaltet nicht nur β-d-Glucoside, sondern überträgt den Zuckerrest von einem phenolischen auf ein alkoholisches Hydroxyl des gleichen oder eines anderen Moleküls. Phenol-β-d-glucoside werden sehr viel rascher gespalten als Alkohol-glucoside. Der quantitative Vergleich zwischen Phenol-β-d-glucosid und Iso-salicin ergab als „Wertigkeiten" (s. o.) $2 \cdot 10^{-3}$ und $1{,}4 \cdot 10^{-7}$, also ein Verhältnis von mehr als 1 zu 10000! Die Prüfung des nach Rabaté hergestellten Fermentes ergab, daß bei Gegenwart von (wenig) Methanol die Spaltung von Phenol-β-d-glucosid, ganz entsprechend den Angaben von Rabaté, zunächst zum Methyl-β-d-glucosid führt, das dann erst sehr langsam weiter gespalten wird. Als p_H-Optimum für die Wirksamkeit dieses „Desmo-Emulsins" wurde 5,0 ermittelt. Eine Behandlung des Ferments, sowohl in trocknem Zustand wie auch in wäßriger Aufschlämmung, durch Ozon schädigt nicht, im Gegensatz zum löslichen Emulsin. $^3/_4$-stündiges Kochen der wäßrigen Aufschlämmung schädigt das Ferment erheblich, 2-stündiges Kochen bringt die Wirkung ganz zum Verschwinden.

Beschreibung der Versuche

Mesyl-saligenin (III)

6 g Saligenin (1 Mol.) in 100 ccm 2n-NaOH (1,2 Mol.) werden unter Eiskühlung und Umschütteln tropfenweise mit 6 g Mesylchlorid (Methansulfonsäure-chlorid) (1 Mol.) versetzt. Nach zweistündigem Aufbewahren in Eis wird mit 60 ccm $CHCl_3$ ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen und das $CHCl_3$ i. V. abdestilliert. Der z. T. kristalline Rückstand wird auf Ton abgepreßt und aus wenig Wasser umkristallisiert. Die so erhaltenenen langen feinen farblosen schwefelhaltigen Nadeln schmelzen bei 66°. Sie geben mit $FeCl_3$ keine Färbung.

$C_8H_{10}O_4S$ (202,2)	Ber. C 47,48	H 4,98
	Gef. » 47,70	» 4,86

Die Substanz ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in warmem Wasser und in heißem Petroläther. In den sonstigen üblichen organischen Lösungsmitteln ist sie leicht löslich.

Tetra-acetyl-mesyl-saligenin-β-d-glucosid (IV)

(Mesyl-tetra-acetyl-iso-salicin)

Eine Lösung von 0,22 g Mesyl-saligenin (III) (2 Mol.) und 0,22 g Acetobromglucose (1 Mol.) in 6 ccm abs. Äther wird mit 0,15 g Ag_2CO_3 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die dann bromfreie Lösung wird i. V. eingedampft, der Rückstand zweimal mit warmem Petroläther, zweimal mit 40° warmem Wasser verrieben und dann in wenig Methanol gelöst. Nach dem Versetzen mit Wasser bis zur beginnenden Trübung fällt ein bald kristallin erstarrendes Öl, das durch nochmaliges Fällen aus Methanol mit Wasser die reine kristalline Substanz liefert. Ausbeute etwa 0,02 g, vom Schmp. 100°.

$C_{22}H_{28}O_{13}S$ (532,5)	Ber. C 49,62	H 5,26
	Gef. » 49,09	» 5,55

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0{,}45^\circ \times 1{,}2351}{0{,}0121 \times 1 \times 1{,}484} = -30{,}9^\circ \ (CHCl_3).$$

Die Substanz ist unlöslich in Wasser und verd. kalter NaOH, löslich in den anderen üblichen Lösungsmitteln bis auf Petroläther oder Ligroin. Sie reduziert Fehlingsche Lösung erst bei längerem Kochen.

Tetra-acetyl-iso-salicin (V)

Eine Lösung von 1,2 g Saligenin (3 Mol.) und 1,3 g Acetobromglucose (1 Mol.) in 8 ccm abs. Äther wird mit 0,65 g Ag_2CO_3 geschüttelt, bis nach höchstens 3 Stunden kein CO_2 mehr entweicht und die Lösung bromfrei geworden ist. Nach dem Absaugen wird der Äther i. V. verjagt. Der zunächst ölige Rückstand wird nach mehrfachem Verreiben mit Wasser kristallin. Ausbeute 0,74 g, 54% d. Th. Zur Reinigung wird die Substanz in 6 ccm Methanol gelöst und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es kristallisieren 0,52 g in schönen langen Nadeln. Nach noch zweimaligem Umkristallisieren auf die gleiche Weise zeigt die Substanz den Schmp. 104°. Nach nochmaligem Umkristallisieren durch Lösen in wenig $CHCl_3$, Klären der Lösung mit Kohle und Versetzen mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung erhöht sich der Schmp. auf 113°.

$C_{21}H_{26}O_{11}$ (454,43)	Ber.	C 55,50	H 5,77	Acetyl	37,9	OH	3,7
	Gef.	» 55,41	» 5,88	»	39,2	»	3,7

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0{,}83^\circ \times 1{,}4559}{0{,}01543 \times 1 \times 1{,}481} = -52{,}9^\circ\ (CHCl_3)$$

Zur OH-Bestimmung wurde in einem titrierten Gemisch von Essigsäureanhydrid und Pyridin (etwa gleiche Teile) $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, mit wenig Wasser versetzt und mit n/5-NaOH zurücktitriert.

Es entsteht dabei in Nadeln das Penta-acetyl-iso-salicin (VII) vom Schmp. 124°.

Das Tetra-acetyl-iso-salicin zeigt die Löslichkeiten der Acetyl-glykoside. Es gibt keine Färbung mit $FeCl_3$, löst sich aber momentan in verd. kalter NaOH. Es reduziert Fehlingsche Lösung beim längeren Kochen. Durch Umsatz mit Mesylchlorid in Pyridin geht es in das oben beschriebene Mesyl-tetra-acetyl-iso-salicin (IV) über.

Iso-salicin (VI)

Zur Entacetylierung wird 1 g der Tetra-acetyl-verbindung (V) mit 4,0 ccm einer etwa 1-proc. Natrium-methylat-lösung (genau titriert) versetzt. Es tritt rasch der Geruch nach Essigester auf, und die Lösung gelatiniert. Nach 7-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird eine Spur weniger als die berechnete Menge n/10-H_2SO_4 (berechnet auf das gesamte angewandte Natriummethylat) zugesetzt, die dann klare Lösung i. V. eingedampft und der kristalline Rückstand i. V. bei 55° entwässert. Durch Ausziehen mit 8 ccm abs. Methanol (es bleibt Na_2SO_4 zurück) und Eindampfen (i. V.) erhält man das kristalline Isosalicin in einer Ausbeute von 0,52 g = 84% d. Th. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus etwa 8 Teilen heißem Wasser erhält man das Glucosid rein, vom Schmp. 87°, mit 3 Kristallwasser.

$C_{13}H_{18}O_7 \cdot 3\,H_2O$ (340,35)	Ber.	C 45,88	H 7,10	OH	24,99	$3\,H_2O$	15,88
	Gef.	» 45,87	» 6,91	»	24,90	»	15,30

Das Kristallwasser wurde durch Trocknen bei Zimmertemperatur über P_2O_5 i. V. (dabei gehen $2\,H_2O$ fort) und anschließend ebenso bei 55° bestimmt. OH wurde mit Pyridin-Essigsäureanhydrid bestimmt.

Die wasserfreie Substanz schmilzt unscharf und niedriger als die wasserhaltige. Sie ist sehr hygroskopisch. Iso-salicin ist in kaltem Wasser weniger löslich als

Salicin. Es ist leicht löslich in warmem Wasser, löslich in Alkohol und Essigester, unlöslich in Äther, Petroläther und Chloroform. Mit $FeCl_3$ gibt es keine Färbung. Es reduziert Fehlingsche Lösung beim Kochen langsam.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0{,}39^\circ \times 1{,}700}{0{,}0178 \times 1 \times 1{,}0} = -37{,}2^\circ \text{ (Wasser, mit 3 } H_2O)$$

Penta-acetyl-iso-salicin (VII)

0,1 g Tetra-acetyl-iso-salicin (V) in 0,5 ccm abs. Pyridin werden mit 0,03 g Essigsäure-anhydrid (etwas mehr als 1 Mol.) vermischt, die Lösung nach vierstündigem Aufbewahren bei 0° mit wenig Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach zweimaligem Waschen mit verd. Essigsäure und mit Wasser, nach Trocknen der Ätherlösung mit $CaCl_2$ und nach Verdampfen des Äthers hinterbleibt in quantitativer Ausbeute (0,106 g) das Penta-acetyl-glucosid in farblosen Nadeln vom Schmp. 127°. Der Mischschmp. mit dem bei 130° schmelzenden Penta-acetyl-Salicin (VIII) lag bei 110°.

$C_{23}H_{28}O_{12}$ (496,5) Ber. C 55,64 H 5,69 Acetyl 43,3
Gef. » 55,70 » 5,54 » 43,0

$$[\alpha]_D^{15} = \frac{-0{,}81^\circ \times 1{,}3497}{0{,}0129 \times 1 \times 1{,}488} = -56{,}9^\circ \text{ } (CHCl_3).$$

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung langsam beim längeren Kochen. Zum Unterschied von der Tetra-acetylverbindung, die ein freies phenolisches OH enthält, ist das Penta-acetat in kalter verd. NaOH nicht löslich. Sonst zeigt es die Löslichkeiten der Acetyl-glykoside.

Tetra-acetyl-salicin (XI)

5 g Tetra-acetyl(ω-brom-o-kresol)-β-d-glucosid (X)[8] werden in 120 ccm Aceton, dem 3 ccm Wasser zugesetzt sind, mit 2,6 g Ag_2CO_3 2 Stunden lang rückgekocht. Die nach dem Erkalten filtrierte Lösung wird i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand mit $CHCl_3$ aufgenommen und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es kristallisieren langsam 2,8 g, 44% d. Th. an Tetra-acetyl-salicin aus. Nach nochmaligem Umkristallisieren (s. o.) schmilzt die Substanz bei 126°.

$$[\alpha]_D^{14} = \frac{-0{,}59 \times 1{,}494}{0{,}0345 \times 1 \times 1{,}477} = -17{,}3^\circ \text{ } (CHCl_3).$$

Sie ist also mit der von Kunz beschriebenen Substanz identisch.

Säure-spaltungen von Salicin und Iso-salicin

0,0341 g Iso-salicin · 3 H_2O bzw. 0,0283 g Salicin wurden in 6,00 ccm 0,5 n-HCl gelöst. Bei vollständiger Spaltung: Enddrehung +0,16°. Bei Zimmertemperatur war auch nach 5 Stunden noch keine Änderung der Drehung festzustellen. Je 1,00 ccm der Lösungen wurden, fest verschlossen, bei 80,0° aufbewahrt und von Zeit zu Zeit die Drehung bestimmt:

Zeit (Min.)	0	10	20	40	80
Iso-salicin	−0,22	−0,03	+0,06	+0,17	+0,17°
Salicin	−0,30	—	−0,26	−0,21	−0,18°

Spaltung der beiden Glucoside mit Süßmandel-Emulsin

Verwandt wurde ein Süßmandel-Emulsin vom β-Glucosidase-Wert 0,4. Die Spaltung des Salicins wurde bei p_H 5,0, die des Iso-salicins bei 4,4 (Optimum) durchgeführt (Acetat-puffer). Es wurden äquivalente Mengen der beiden Glucoside — 0,120 g Salicin und 0,1427 g Iso-Salicin · 3 H_2O, weniger als üblich, wegen

der geringen Löslichkeit des Iso-salicins — in je 12,00 ccm Puffer gelöst und von diesen Lösungen je 2,00 ccm mit 1,00 ccm Fermentlösung (0,1 g Ferment auf 10 ccm Wasser) zur Zeit t = 0 vermischt. Zum Abstoppen wurde $HgCl_2$ (0,01 g) zugesetzt, da K_2CO_3 durch die alkalische Reaktion bei Anwesenheit von freiem Saligenin die Lösung sehr stark dunkel färbt. Enddrehung bei vollständiger Spaltung ber. + 0,22°. Spalttemperatur 30,0°. Die Eigendrehung des Ferments wurde berücksichtigt.

Zeit (Min.)	0	15	30	60	90	180
Salicin	— 0,62	— 0,01	+ 0,16	+ 0,19	+ 0,20°	—
Iso-salicin	— 0,42	—	—	— 0,06	—	+ 0,17°

Spaltung von Iso-salicin und von Phenol-β-d-glucosid durch Ferment in den Blättern von Salix purpurea L.[3])

Fermentpräparat. „Blattmehl" nach Rabaté. 250 g frische Blätter von Salix purpurea L., gepflückt im Juli (Standort Schladern an der Sieg)[11]), wurden bei 30° im Trockenschrank getrocknet und dann in einer Blattmühle zu Pulver zermahlen. Je 10 g des trocknen Blattmehls wurden in 200 ccm wäßrigem Aceton (etwa 2 Vol. Aceton zu 1 Vol. Wasser) 3 Stunden geschüttelt, abfiltriert, mit dem gleichen Gemisch Aceton-Wasser, dann mit Äther gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

Spaltung. In 10,00 ccm Acetatpuffer (etwa m/5, $p_H = 4{,}7$) wurden 0,086 g Phenol-β-d-glucosid · 2 H_2O bzw. 0,1 g Iso-salicin · 3 H_2O gelöst. Zu je 1,00 ccm dieser Lösung wurden 0,01 g Blattmehl und 1 Tropfen Toluol gegeben, das Gefäß unter Stickstoff zugeschmolzen, t Tage bei 30,0° aufbewahrt und dann die Drehung in der rasch filtrierten Lösung gemessen.

(Trotz dieser Vorsichtsmaßregeln färbt sich beim Iso-salicin die Lösung dunkel.)

Enddrehung bei vollständiger Spaltung $\alpha_D = + 0{,}28°$.

t (Tage)	0	1	3	6
Phenol-β-d-glucosid	— 0,57	— 0,02	+ 0,24	+ 0,28°
Iso-salicin	— 0,37	—	— 0,28	— 0,12°

Einwirkung von „Blattmehl" auf Phenol-β-d-glucosid mit und ohne Zusatz von Methanol

A. Je 0,100 g Phenol-β-d-glucosid, wasserfrei, wurden in 5,5 ccm Acetatpuffer, p_H 5,0 gelöst, nach Zusatz von 0,050 g Blattmehl und einem Tropfen Toluol unter Stickstoff zugeschmolzen, bei 30,0° aufbewahrt, nach t Tagen in der rasch filtrierten Lösung die Drehung α_D im 1-dm-Rohr bestimmt.

B. Wie A. mit dem Unterschied, daß nur 5,0 ccm Pufferlösung, dafür aber noch 0,5 ccm Methanol verwandt wurden.

Enddrehung bei vollständiger Spaltung in Phenol und Glucose ber. + 0,69° (Vers. A.), Enddrehung bei vollständigem Umsatz in Phenol und Methyl-β-d-glucosid ber. — 0,45° (Vers. B.).

Tage	0	1	2	3	5	7	10
A	— 1,35	— 0,54	— 0,24	+ 0,12	+ 0,55	+ 0,59	+ 0,72°
B	— 1,33	— 0,94	— 0,74	— 0,52	— 0,42	— 0,34	— 0,28°

Durch besondere Versuche war festgestellt worden, daß das (flache) Optimum der Einwirkung von Blattmehl auf Phenol-β-d-glucosid bei etwa 5,0 liegt.

[11]) Herrn Prof. W. Schumacher, Bonn, dem Naturhistorischen Verein der Rheinlande und Westfalens, und besonders den Herren A. Schumacher (Waldbröl) und Walter (Schladern) danken die Verfasser herzlich auch an dieser Stelle für die Beschaffung des Materials.

Zur Kenntnis der Benzisoxazole. VI.

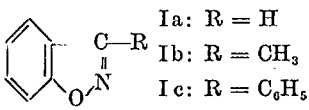
Die Acylierung von Benzisoxazolen nach Friedel-Crafts *)[1])

Von *Walther Borsche†* und *Paula Hahn-Weinheimer*

(Eingelaufen am 19. August 1950)

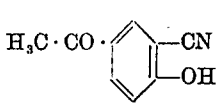
Nach Versuchen von Borsche und Groth[2]) ist der mit stickstoff-haltigen heterozyclischen Kernen kondensierte Benzolkern der Friedel-Craftsschen Reaktion nur schwer oder gar nicht zugänglich. Der Zweck vorliegender Arbeit war es nun, in diesem Zusammenhang festzustellen, wie sich die Benzisoxazole unter den gleichen Bedingungen bei der Friedel-Craftsschen Reaktion verhalten, da in ihnen der Stickstoff nicht wie bei dem Indol und Chinolin unmittelbar am Benzolkern steht und da sie als Verbindungen aufgefaßt werden können, die inneren Estern von Phenolen ähnlich sind, welche bekanntlich der Acylierung nach Friedel-Crafts besonders leicht zugänglich sind.

Die Untersuchungen der Kernacylierung nach Friedel-Crafts wurden durchgeführt mit dem Benzisoxazol selbst (Ia), dem 3-Methyl-benzisoxazol (Ib) und dem 3-Phenylbenzisoxazol (Ic).



Ia: R = H
Ib: R = CH_3
Ic: R = C_6H_5

I



II

Besonderes Gewicht wurde dabei auf einen schonenden Verlauf der Acylierung gelegt, um den Ablauf der Reaktion in allen Einzelheiten erfassen zu können. Dabei zeigte sich folgendes:

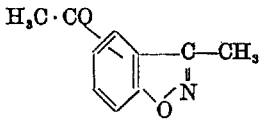
1. Benzisoxazol selbst gibt auch unter den mildesten Bedingungen (in Nitrobenzol mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur) 5-Acetyl-salicylsäurenitril (II). Die Konstitution des Reaktionsproduktes ergibt sich aus seiner Alkalilöslichkeit, sowie aus einem unmittelbaren Vergleich mit dem Acetylierungsprodukt des Salicylsäurenitrils[3]).

Dieses Kontrollpräparat wurde durch Acetylierung von Salicylsäurenitril erhalten. Nach den Angaben von Lindemann[3]) ist Benzisoxazol in sauerer Lösung stabil. Es wäre deshalb zu erwarten gewesen, daß der Isoxazol-Ring auch bei der Acylierung nach

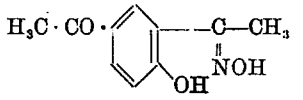
*) Teil aus der Dissertation von P. Weinheimer, Universität Frankfurt/M., 1943.
[1]) V. Abhandlung: A. **546**, 277 (1941).
[2]) A. **549**, 238 (1941).
[3]) A. **456**, 275 (1927).

Friedel-Crafts, die ja durchweg im saueren Medium stattfindet, erhalten bleibt. Aus unseren Beobachtungen geht aber hervor, daß diese Voraussage nicht zutrifft. Der Grund dafür ist wahrscheinlich in der Anwesenheit des Aluminiumchlorids zu suchen; denn es konnte festgestellt werden, daß Benzisoxazol durch Aluminiumchlorid und HCl in Salicylsäurenitril umgelagert wird.

2. 3-Methyl-benzisoxazol (Ib) gibt bei der Acetylierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen neben sehr wenig acetyliertem Benzisoxazol (III) in der Hauptsache aufgespaltenes 2-Oxy-5-acetyl-acetophenonoxim (IV).



III

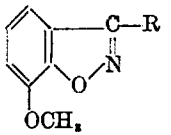


IV

3. 3-Phenyl-benzisoxazol (Ic) ließ sich nicht acetylieren. Es wurde auch durch Aluminiumchlorid und HCl in Nitrobenzol, selbst bei einer Temperatur von 40—50°, nicht verändert.

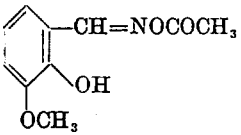
Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß in den Benzisoxazolen der Benzolkern der Friedel-Craftsschen Reaktion sehr schwer zugänglich ist, und daß die Acetylierung des aromatischen Kerns beim Benzisoxazol und 3-Methyl-benzisoxazol erst eintritt, nachdem der Isoxazol-Ring aufgespalten ist.

In früheren Arbeiten[2]) wurde in den Fällen, in welchen die Friedel-Craftssche Reaktion ausblieb, diese durch Einführung eines Methoxyls an geeigneter Stelle in den Benzolkern erzwungen. Derselbe Kunstgriff wurde bei den Benzisoxazolen angewandt und festgestellt, wie sich 7-Methoxy-benzisoxazol (Va), 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vb) und 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vc) verhielten.

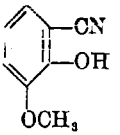


V

Va: R = H
Vb: R = CH_3
Vc: R = C_6H_5



VI



VII

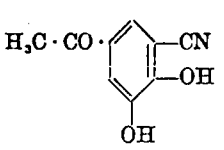
Die Darstellung dieser drei Benzisoxazole gelang durch vorsichtige Destillation der entsprechend substituierten o-Oxyacetyloxime. So entsteht beim vorsichtigen Destillieren vom

o-Vanillin-acetyloxim (VI)[4]) 7-Methoxy-benzisoxazol (Va) neben 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril[4]) (VII).

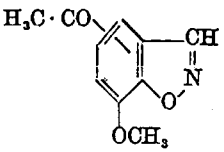
Auf diese Weise wurde aus dem acetylierten 2-Oxy-3-methoxy-acetophenonoxim 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vb) und aus dem acetylierten 2-Oxy-3-methoxy-benzophenonoxim 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol(Vc) erhalten.

Das Ergebnis der Acylierungsversuche läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

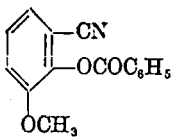
1. Die Acylierung von 7-Methoxy-benzisoxazol ergab 2,3-Dioxy-5-acetyl-benzonitril (VIII) neben 4(?)-Acetyl-7-methoxy-benzisoxazol (IX).



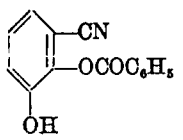
VIII



IX



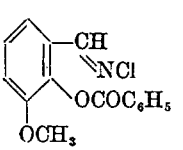
X



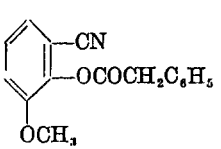
XI

Bei der Benzoylierung entstand ein Gemisch von 2-Benzoyloxy-3-methoxy-benzonitril (X) und 3-Oxy-2-benzoyloxy-benzonitril (XI).

Die Konstitution von X folgt aus seiner Indifferenz gegen Eisen-III-chloridlösung und 2,4-Dinitrophenylhydrazin; ferner daraus, daß es keinen aktiven Wasserstoff besitzt, aber noch ein Methoxyl enthält. Die Konstitution von XI geht daraus hervor, daß mit Eisen-III-chlorid Blaufärbung eintritt, kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon entsteht und kein Methoxyl mehr vorhanden ist. Dieser Befund berechtigt zu der Annahme, daß bei der Einwirkung von Acetylchlorid erst Kernacylierung und dann Aufspaltung des Isoxazol-Ringes erfolgt, während bei der Einwirkung von Benzoylchlorid die Bildung der am Sauerstoff benzoylierten Derivate den Beweis dafür erbringt, daß hier die Aufspaltung des Ringes durch Anlagerung des Säurechlorids über ein hypothetisches Zwischenprodukt, etwa gemäß XII, bewirkt wird.



XII



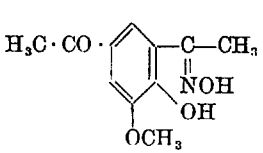
XIII

[4]) Charlesworth und Robinson, Chem. Soc. 1934, 1651.

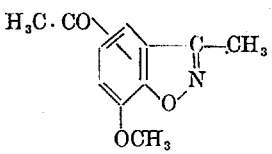
Bei der Phenacetylierung von 7-Methoxy-benzisoxazol wurde aus dem Reaktionsgemisch das 2-Phenacetyloxy-3-methoxy-benzonitril (XIII) isoliert.

Die durch Reaktion nach Friedel-Crafts aus 7-Methoxy-benzisoxazol erhaltenen Derivate des 2-Oxy-3-methoxy-benzonitrils stimmen mit den durch gleiche Reaktion aus 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril erhaltenen Reaktionsprodukten überein.

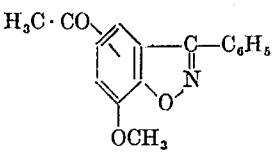
2. 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol gab bei der Acetylierung 2-Oxy-3-methoxy-5-acetyl-acetophenonoxim (XIV) neben einer geringen Menge des acetylierten 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazols (XV).



XIV



XV



XVI

3. Die Acetylierung von 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol liefert fast ausschließlich 4 (?)-Acetyl-3-phenyl-7-methoxy-benzisoxazol (XVI), während bei der Benzoylierung in guter Ausbeute die entsprechende Benzoyl-Verbindung entstand.

Soweit man vorstehende Beobachtungen verallgemeinern darf, läßt sich ihnen entnehmen, daß durch Einführung eines Methoxyls in den aromatischen Kern auch hier, wie in zahlreichen anderen Fällen, die Reaktion nach Friedel-Crafts erleichtert wird. Die Methoxy-benzisoxazole lassen sich im Kern leichter acylieren als die entsprechenden einfachen Benzisoxazole, 7-Methoxy-benzisoxazol und 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol mit mäßigen, 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol mit guten Ausbeuten. Das bei der Spaltung während der Reaktion von 3-Methyl-7-methoxybenzisoxazol mit Acetylchlorid entstandene 2-Oxy-3-methoxy-5-acetyl-acetophenonoxim ist der Hinweis, daß die Acetylgruppe in die 5-Stellung des Benzolkerns eintritt und spricht für die Entstehung von 5-Acetyl- (bzw. Benzoyl)-3-phenyl-7-methoxy-benzisoxazol. Andererseits lassen die guten Ausbeuten und nur geringe Spaltung während der Benzoylierung des 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazols auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die Methoxylgruppe ihrerseits einen lenkenden Einfluß, und zwar in p-Stellung, während der Acylierung ausübt und wahrscheinlich durch ihre Nachbarstellung die heterocyclische Sauerstoff-Stickstoffbindung vor einer Spaltung schützt.

Beschreibung der Versuche

I. Versuche mit Benzisoxazol, 3-Methyl-benzisoxazol, 3-Phenyl-benzisoxazol

A. Benzisoxazol (Ia) *und Acetylchlorid*

2,38 g (0,02 Mol) Benzisoxazol, dargestellt nach Lindemann[3]), wurden in 5 ccm Nitrobenzol gelöst und zu einer Aufschlämmung von 3 g Aluminiumchlorid in 6,5 ccm Nitrobenzol und 2 g Acetylchlorid gegeben. Nach eintägigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß wurde mit Eis und 2 ccm conc. Salzsäure zerlegt; es erfolgte Wasserdampfdestillation, Ausäthern des Destillationsrückstandes und Ausschütteln mit 0,2 n-Natronlauge. Aus der alkalischen Lösung erhält man durch Ansäuern 1,6 g dickes, dunkelbraunes Öl: 2-Oxy-5-acetyl-benzonitril (II).

Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 300°.

Zur Darstellung eines Vergleichspräparats wurden 3,57 g (0,03 Mol) Salicylsäurenitril[5]) in 7 ccm Nitrobenzol gelöst und zu einer Aufschlämmung von 4,5 g Aluminiumchlorid in 8 ccm Nitrobenzol und 3 g Acetylchlorid gegeben. Nach eintägigem Stehen übliche Aufarbeitung. Der alkalilösliche Teil bestand aus 3 g Öl, das sich durch Vakuumdestillation reinigen ließ. Feine farblose Nadeln; Schmp. 78°.

$C_9H_7O_2N$ Ber. N 8,70 Gef. N 8,96.

Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, hellrote Nädelchen, schmilzt nach Umkristallisation aus Eisessig bei 300°.

$C_{15}H_{11}O_5N_5$ Ber. N 20,52 Gef. 20,14.

Ein Mischschmp. mit dem oben beschriebenen Präparat zeigt keine Depression.

2-Acetoxy-5-acetyl-benzonitril. 0,8 g 5-Acetylsalicylsäurenitril ergeben nach zweistündigem Kochen mit 5 ccm Acetanhydrid 0,41 g hellgelbes Öl. Sdp. 156°/2 mm.

$C_{11}H_9O_3N$ Ber. N 6,90 Gef. N 7,16.

Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon fällt aus Methanol als rotes Pulver vom Schmp. 272° aus.

$C_{17}H_{13}O_6N_5$ Ber. N 18,30 Gef. N 18,17.

Umlagerung von Benzisoxazol durch Salzsäure und Aluminiumchlorid

2,38 g Benzisoxazol wurden in 12 ccm Nitrobenzol mit 2,66 g Aluminiumchlorid versetzt und 5 Stunden unter Erwärmung auf dem Wasserbad trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 0,9 g braunes, alkalilösliches Öl erhalten; Reinigung des Öles durch Vakuumdestillation. Schmp. 89°. Mischschmp. mit Salicylsäurenitril (Schmp. 92°) ergab keine Depression.

Umlagerung von Benzisoxazol durch Aluminiumchlorid

2,38 g Benzisoxazol wurden in 12 ccm Nitrobenzol mit 2,66 g Aluminiumchlorid versetzt und nach eintägigem Stehen wie üblich aufgearbeitet. In dem nach der Wasserdampfdestillation erhaltenen Destillat befand sich ein alkalilöslicher Anteil (1,1 g), der sich als Salicylsäurenitril identifizieren ließ.

---

[5]) J. A. Miller, B. 22, 2797 (1889).

B. 3-Methyl-benzisoxazol (Ib) *und Acetylchlorid*

3-Methyl-benzisoxazol wurde einerseits nach Borsche und Scriba[6]) über o-Brom-benzoylchlorid und andererseits nach Lindemann[3])[7]) aus o-Oxy-acetophenon dargestellt. Die Darstellung von o-Oxyacetophenon erfolgte aus Salicylsäurenitril.

9,6 g Salicylsäurenitril wurden in 20 ccm abs. Äther gelöst und in eine Grignardlösung eingetropft, die aus 28,4 g Methyljodid, 50 ccm abs. Äther und 4,9 g Magnesium hergestellt war. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden im Sieden erhalten und dann nach Reichstein[8]) behandelt. Ausbeute 9,3 g (= 85% d. Th.).

2,66 g (0,02 Mol) 3-Methyl-benzisoxazol wurden in 5 ccm Nitrobenzol gelöst und zu einer Aufschlämmung von 3 g Aluminiumchlorid in 7 ccm Nitrobenzol und 2 g Acetylchlorid gegeben und nach zweitägigem Stehen wie üblich aufgearbeitet. Der alkaliunlösliche Teil bestand aus einer geringen Menge braunen Öles, 4 (?)-Acetyl-3-methyl-benzisoxazol (III).

Aus methanolischer Lösung leuchtend rotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 254°.

$C_{16}H_{13}O_5N_5$ (Rohprodukt) Ber. N 19,75 Gef. N 20,71.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 2-Oxy-5-acetyl-acetophenon-oxims (IV), das den alkalilöslichen Anteil bildet und ein braunes Öl ist, schmilzt nach Umkristallisation aus Eisessig bei 314° und bildet rote Blättchen.

$C_{16}H_{15}O_6N_5$ Ber. N 18,78 Gef. 18,56.

C. 3-Phenyl-benzisoxazol (Ic) *und Acetylchlorid*

3,9 g 3-Phenyl-benzisoxazol, dargestellt nach Borsche und Scriba[9]), wurden in 10 ccm Nitrobenzol gelöst und zu einer Aufschlämmung von 3 g Aluminiumchlorid in 2 g Acetylchlorid und 8 ccm Nitrobenzol gegeben. Nach eintägigem Stehen erfolgte die übliche Aufarbeitung. Der alkaliunlösliche Teil bestand aus 2,9 g Ausgangsmaterial (Schmp. 83°). Ein Teil desselben befand sich auch im Wasserdampfdestillat (0,4 g).

Ein zweiter Versuch wurde in der Wärme bei 50° vorgenommen; auch bei diesem wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Ebenso blieb bei Einwirkung von Aluminiumchlorid das 3-Phenyl-benzisoxazol unverändert.

II. Versuche mit 7-Methoxy-benzisoxazol, 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol, 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol

A. Versuche mit 7-Methoxy-benzisoxazol (Va)

7-Methoxy-benzisoxazol wurde folgendermaßen dargestellt[3]):

30,4 g o-Vanillin[10]) wurden in 40 ccm Alkohol gelöst, mit 13,9 g Hydroxylaminchlorhydrat in conc. wäßriger Lösung versetzt und mit Sodalösung bis zur eben auftretenden alkalischen Reaktion neutralisiert. Nach eintägigem Stehen wurde mit conc. Salzsäure gegen Kongo angesäuert und durch Erhitzen im Wasserbad der Alkohol verjagt. Nach dem Erkalten erfolgte Ausschütteln mit Äther und Verdampfen desselben. Nach Umkristallisation aus Petroläther hellgelbe Kristalle vom Schmp. 124°. Ausbeute 30 g.

---

[6]) A. **541**, 285 (1939) und M. Schöpff, B. **23**, 3437 (1890).

[7]) A. **449**, 77 (1926).

[8]) Helv. **15**, 1071 (1932).

[9]) A. **540**, 83 (1939).

[10]) Für dessen Überlassung wir der Firma C. F. Boehringer & Söhne, G.m.b.H., Mannheim-Waldhof, bestens danken.

16,7 g o-Vanillinoxim wurden mit 30 g Acetanhydrid auf siedendem Wasserbad bis zur völligen Lösung erwärmt. Nach dem Abkühlen und Eingießen in Wasser fiel der Stoff zunächst ölig aus, wurde aber nach einigem Stehen fest. Reinigung des o-Vanillin-acetyloxims[9]) (VI) durch Umkristallisation aus Wasser. Weißrosa Kristalle vom Schmp. 99°. Ausbeute 19,22 g = 92%.

$C_{10}H_{11}O_4N$	Ber.	C 57,42	H 5,26	N 6,70
	Gef.	» 57,04	» 5,43	» 6,78.

Die Abspaltung der Essigsäure erfolgte bei 40—50° (2 mm), der Rückstand wurde bei 140—150° (2 mm) abdestilliert. Nach Rektifikation i. V. erstarrte das hellgelbe Öl zu gefiederten Kristallen, einem Gemisch aus 7-Methoxy-benzisoxazol und 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril (VII). Die Trennung der beiden Substanzen wurde durch Lösen in Äther und Ausschütteln mit 0,2n-NaOH vorgenommen.

Das aus der alkalischen Lösung isolierte 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril[4]) wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. Sdp. 172—178°/2 mm. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 59°. Ausbeute 12,2 g, 65 Proc. d. Th.

$C_8H_7O_2N$	Ber. N 9,40	Gef. N 9,54.

Im alkaliunlöslichen Teil fiel 7-Methoxy-benzisoxazol an, das durch nochmalige Destillation i. V. gereinigt wurde. Hellgelbes Öl vom Sdp. 155—160°/2 mm; Ausbeute 10 Proc. d. Th.

$C_8H_7O_2N$	Ber.	C 64,40	H 4,70	N 9,40
	Gef.	» 64,19	» 4,88	» 9,22.

Acetylierung nach Friedel-Crafts. 2,98 g 7-Methoxy-benzisoxazol wurden in 5 ccm Nitrobenzol gelöst und zu einer Aufschlämmung von 3 g Aluminiumchlorid in 6,5 ccm Nitrobenzol und 2 g Acetylchlorid gegeben. Der nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene alkalilösliche Anteil bestand aus 0,95 g hellgelbem Öl, welches nach längerem Stehen fest wurde. Nadelförmige, hellgelbe Kristalle vom Schmp. 44°: 2,3-Dioxy-5-acetyl-benzonitril (VIII).

Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt nach Umkristallisation aus Alkohol bei 316° und ist identisch mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des bei der Acetylierung von 3-Methoxy-2-oxy-benzonitril erhaltenen Reaktionsproduktes. Ein Mischschmp. beider zeigte keine Depression.

4(?)-Acetyl-7-methoxy-benzisoxazol (IX), ein braunes Öl, bildete den alkaliunlöslichen Teil. Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildet hellrote Nadeln. Schmp. 233°. Reinigung durch Umkristallisation aus Alkohol.

$C_{16}H_{13}O_6N_5$	Ber. N 18,87	Gef. 19,03.

Ein zweiter Acetylierungsversuch wurde mit Acetanhydrid durchgeführt. Ausbeute an VIII: 1,86 g = 53 Proc. d. Th.

Benzoylierung nach Friedel-Crafts. 2,98 g 7-Methoxy-benzisoxazol wurden wie im vorhergehenden Versuch mit Nitrobenzol und Aluminiumchlorid und außerdem noch mit 4,1 g Benzoylchlorid zusammengebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde als alkaliunlöslicher Teil 2-Benzoyloxy-3-methoxy-benzonitril (X) als hellgelbes, nach einiger Zeit fest werdendes Öl erhalten. Es ließ sich reinigen durch Lösen in Methanol und Anspritzen mit Wasser. Farblose Nadeln vom Schmp. 80°. Ausbeute 1,73 g.

$C_{15}H_{11}O_3N$	Ber.	C 71,15	H 4,35	N 5,54	OCH_3 12,38
	Gef.	» 71,48	» 4,34	» 5,75	» 12,06

Aktiv. H: Gef. 0,025.

Die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin war negativ, eine Farbreaktion mit $FeCl_3$ trat nicht ein.

Der alkalilösliche Teil bestand aus einem gelben Öl, 3-Oxy-2-benzoyloxy-benzonitril (XI), das schnell fest wurde. Reinigung durch Rektifikation i. V.

und Umkristallisation aus Petroläther (60°). Weiße Kristallmasse vom Schmp. 95 bis 96°. Ausbeute 1,3 g.

$C_{14}H_9O_3N$	Ber. N 5,86	OCH_3 0
	Gef. » 5,80	» 0,95.

Die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin war negativ; nach Zugabe eines Tropfens $FeCl_3$-Lösung zur methanolischen Lösung trat intensive Blaufärbung ein.

Ein Methylierungsversuch von 3-Oxy-2-benzoyloxy-benzonitril mit Diazomethan[11]) lieferte 2-Benzoyloxy-3-methoxy-benzonitril, das zunächst als farbloses Öl anfiel und dann zu Kristallen vom Schmp. 80° erstarrte.

Phenacetylierung nach Friedel-Crafts. 2,98 g des 7-Methoxy-benzisoxazols wurden wie in den beiden voranstehenden Versuchen mit Nitrobenzol und Aluminiumchlorid und außerdem mit 3,9 g Phenacetylchlorid[12]) versetzt. Die Aufarbeitung gestaltete sich wie üblich. Das 2-Phenacetyloxy-3-methoxy-benzonitril (XIII) fiel im alkaliunlöslichen Teil als braunes Öl an, welches langsam fest wurde. Aus Methanol feine weiße Nadeln vom Schmp. 49 bis 50°. Es ist identisch mit dem Phenacetylierungsprodukt von 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril; ein Mischschmp. beider Substanzen zeigte keine Depression. Ausbeute 1,2 g, 23 Proc. d. Th.

$C_{16}H_{13}O_3N$	Ber. C 71,91	H 4,87	N 5,25	OCH_3 11,60
	Gef. » 72,13	» 4,76	» 5,51	» 11,32.

Versuche mit 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril (VII)

Diese Verbindung wurde bei der Darstellung von 7-Methoxy-benzisoxazol nach dem Ausschütteln mit Alkali als alkalilöslicher Anteil erhalten. Seine Methylierung mit Diazomethan lieferte 2,3-Dimethoxy-benzonitril[13]) vom Sdp. 195°/2 mm. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 45°.

$C_9H_9O_2N$	Ber. N 8,60	Gef. N 8,90.

5-Brom-2-oxy-3-methoxy-benzonitril. 0,3 g 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril wurden in 3 g Eisessig gelöst und mit 2 ccm 2n-Brom-Eisessiglösung versetzt. Das Bromderivat kristallisiert aus Eisessig in farblosen Nadeln und zeigt den Schmp. 171°.

$C_8H_6O_2NBr$	Ber. N 6,14	Gef. N 6,22.

Acetylierung. Die in der üblichen Weise durchgeführte Reaktion lieferte 2,3-Dioxy-5-acetyl-benzonitril (VIII) vom Schmp. 44°.

$C_9H_7O_3N$	Ber. C 61,02	H 3,96	N 7,92
	Gef. » 60,92	» 4,16	» 8,03

Aktiv. H: Ber. 1,13, Gef. 1,10.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 316°; rote Nadeln aus Alkohol.

$C_{15}H_{11}O_6N_5$	Ber. N 19,62	Gef. N 19,73.

Benzoylierung. Bei dieser Reaktion wurden aus 2,98 g (0,02 Mol) 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril einerseits 2-Benzoyloxy-3-methoxy-benzonitril (X) vom Schmp. 80° (Ausbeute 2,1 g) und andererseits 3-Oxy-2-benzoyloxy-benzonitril[11]) (XI) erhalten.

Phenacetylierung. Auch hier wurden die entsprechenden Reaktionsprodukte wie bei der Phenacetylierung von 7-Methoxy-benzisoxazol erhalten, also hauptsächlich 2-Phenacetoxy-3-methoxy-benzonitril (XIII) neben etwas Phenylessigsäure.

[11]) Durchgeführt nach Gattermann-Wieland, 26. Aufl., Seite 271.
[12]) Dargestellt nach Roell, Diss. 1936, Frankfurt/M.
[13]) Baker u. Eastwood, Chem. Soc. 1929, 2897—2907.

B. Versuche mit 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vb)

2-Oxy-3-methoxy-acetophenon[14]) 14,9 g 2-Oxy-3-methoxy-benzonitril wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und in eine Grignardlösung eingetropft, die aus 35,5 g Methyljodid (0,25 Mol) und 6,1 g Magnesium hergestellt war. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand 25 Minuten lang auf siedendem Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten mit Eis und 100 ccm 5 n-Salzsäure zersetzt und zur Zerlegung des gebildeten Ketimins 15 Minuten zum beginnenden Kochen erhitzt. Aufarbeitung in üblicher Weise. Zur Reinigung wurde das Keton (Ausbeute an Rohprodukt 90% der Theorie), das nach einigem Stehen auskristallisierte, auf Ton abgepreßt und aus Petroläther (60°) umkristallisiert. Fast farblose Nadeln. Schmp. 53°.

$C_9H_{10}O_3$	Ber.	C 65,06	H 6,02
	Gef.	» 64,86	» 6,31.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: gelbe Blättchen aus Eisessig vom Schmp. 222°.

$C_{15}H_{14}O_6N_4$ Ber. N 16,19 Gef. N 16,12.

Durch halbstündiges Erhitzen des obigen Ketons[7]) in alkoholischer Lösung mit einem geringen Überschuß an Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat und Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser wurde das 2-Oxy-3-methoxy-acetophenonoxim dargestellt. Farblose Kristalle aus Benzol. Schmp. 125°.

$C_9H_{11}O_3N$ Ber. N 7,74 Gef. N 7,86.

3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vb) 5,43 g des Oxims wurden mit 20 ccm Acetanhydrid versetzt und 3 Stunden auf freier Flamme unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillation der Essigsäure i. V. wurde der Rückstand überdestilliert. Sdp. 185—190°/2 mm. Hellgelbes, lichtbrechendes Öl nach nochmaliger Rektifikation. Ausbeute 3 g = 50 Proc. d. Th.

$C_9H_9O_2N$ Ber. N 8,59 Gef. 8,39.

Acetylierung. 3,3 g 3-Methyl-7-methoxy-benzisoxazol wurden in 5 ccm Nitrobenzol gelöst und zu einer Aufschlämmung von 3 g Aluminiumchlorid in 6,5 g Nitrobenzol und 2 g Acetylchlorid gegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung fiel als alkaliunlösliches Produkt ein dunkelbraunes, langsam fest werdendes Öl (0,15 g) an: 4(?)-Acetyl-3-methyl-7-methoxy-benzisoxazol (XV).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: rotes Pulver aus Methanol, Schmp. 146°.

$C_{17}H_{15}O_6N_5$ Ber. N 18,18 Gef. N 18,18.

Der alkalilösliche Anteil (0,6 g), ein dunkelbraunes, fest werdendes Öl, besteht aus dem C-acetylierten Oxim des 2-Oxy-3-methoxy-acetophenons (XIV).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: hellrote Nadeln aus Eisessig, Schmp. 233°.

$C_{17}H_{17}O_7N_5$	Ber.	C 50,62	H 4,22	N 17,37
	Gef.	» 50,80	» 4,13	» 17,21

Eine weitere Menge obigen Oxims ließ sich aus dem Wasserdampfdestillat isolieren.

C. Versuche mit 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vc)

2-Oxy-3-methoxy-benzophenon. Es wurde eine Grignardlösung aus 43,9 g Brombenzol und 6,83 g Magnesium bereitet, zu der die ätherische Lösung (112 ccm) des 2-Oxy-3-methoxy-benzonitrils (16,7 g) gegeben wurde. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde der Äther abdestilliert[8]) und der Rückstand 2 Stunden auf siedendem Wasserbad erhitzt. Der Rückstand wurde mit Eis und 80 ccm 5 n-Salzsäure zersetzt und zur Zerlegung des gebildeten Ketimins 1 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten erfolgte Ausäthern, Ausschütteln mit 0,2 n-NaOH, Ansäuern der alkalischen Schicht und erneutes Aus-

[14]) Reichstein, Helv. 10, 392 (1926).

äthern derselben. Abdestillieren des Äthers, Reinigung des Rohproduktes durch Destillation i. V.; Sdp. 220—225°/3 mm. Hellgelbes Öl, das durch Reiben zu zitronengelben Nadeln erstarrte. Schmp. 59°. Ausbeute 22,5 g, 88 Proc. d. Th.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: aus Eisessig leuchtend rote Nadeln, Schmp. 226°.

$C_{20}H_{16}O_6N_4$ Ber. N 13,73 Gef. N 13,55.

Oxim[15]). 22,5 g des Ketons wurden mit 117 ccm Alkohol versetzt und mit 14 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 28 ccm Wasser und mit 23,4 g KOH in 23,4 ccm Wasser zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert. Das Oxim schied sich als schwach gelb gefärbter Stoff aus, der durch Lösen in Methanol und Anspritzen mit Wasser gereinigt wurde. Schmp. 221°. Ausbeute 16 g, 67 Proc. d. Th.

$C_{14}H_{13}O_3N$ Ber. N 5,96 Gef. N 6,03.

3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol (Vc). 16 g Oxim wurden mit 64 ccm Acetanhydrid einen Tag lang gekocht. Die so erhaltene Lösung wurde von einem Rest nicht acetylierten Oxims abgegossen, die Essigsäure i. V. abdestilliert und der Rückstand übordestilliert. Sdp. 230—240°/2 mm; nochmalige Rektifikation. Dickflüssiges, hellbraunes Öl, welches langsam zu feinen Nadeln erstarrt. Schmp. 58°. Ausbeute 7,7 g, 55 Proc. d. Th.

$C_{14}H_{11}O_2N$ Ber. N 6,23 Gef. 6,04.

4-Brom-3-phenyl-7-methoxy-benzisoxazol. 1,1 g des obigen Benzisoxazols wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 1,6 g Brom versetzt. Nach eintägigem Stehen erfolgte Einrühren in 125 ccm Eiswasser. Farblose Nadeln nach dem Umkristallisieren aus Methanol vom Schmp. 150°.

$C_{14}H_{10}O_2NBr$ Ber. N 4,61 Gef. N 4,43.

4-Nitro-3-phenyl-7-methoxy-benzisoxazol. 0,5 g des obigen Benzisoxazols wurden in die vierfache Menge rauch. Salpetersäure unter Kühlung mit Eiskochsalzmischung eingetragen. Gießen des Reaktionsgemisches auf Eis. Hellgelbe Kristalle, die aus Chloroform+Methanol umkristallisiert wurden. Schmp. 194°.

$C_{14}H_{10}O_4N_2$ Ber. N 10,38 Gef. N 10,59

Acetylierung nach Friedel-Crafts. 2,11 g 3-Phenyl-7-methoxy-benzisoxazol wurden in 10 ccm Nitrobenzol gelöst und mit 3 g Acetylchlorid und 4,5 g Aluminiumchlorid nach und nach versetzt. Übliche Aufarbeitung. Der alkalilösliche Teil bestand aus einigen Öltropfen, der alkaliunlösliche Teil betrug 2,0 g an festem Produkt, das, aus Eisessig umkristallisiert, zu langen Spießen erstarrte: 4 (?)-Acetyl-3-phenyl-7-methoxy-benzisoxazol (XVI), Schmp. 187°, Ausbeute 79 Proc. d. Th.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: dunkelrote feine Nadeln aus Chloroform+Methanol; Schmp. 278°.

$C_{22}H_{17}O_6N_5$ Ber. N 15,70 Gef. N 15,51

Benzoylierung. 2,11 g des Benzisoxazols wurden wie im voranstehenden Versuch mit 5,4 g Benzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Der alkalilösliche Teil bestand aus 1,1 g Benzoesäure (Schmp. 121°), während der alkaliunlösliche Teil das Benzoylierungsprodukt darstellte. Ausbeute 2 g. Aus Methanol erstarrte das Produkt zu farblosen kugeligen Aggregaten, die bei 195° schmelzen. Trotz längeren Kochens mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ließ sich kein Hydrazon isolieren.

$C_{21}H_{15}O_3N$ Ber. N 4,26 Gef. N 4,29.

[15]) Gattermann-Wieland, 26. Aufl., Seite 341.

(Abgeschlossen am 23. Oktober 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

MONOGRAPHIEN

ZU

„ANGEWANDTE CHEMIE" UND
„CHEMIE-INGENIEUR-TECHNIK"

Nr. 54: **Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfon-Verbindungen**
von Dr. Fritz Mietzsch
1945. 19 Seiten mit 16 Tabellen. Kart. DM 3.20

Nr. 55: **Beiträge zur Oxydation von Cellulose mit Stickstoffdioxyd**
von Dr. Oskar Pfeiffer und Dr. Deodata Krüger †
1949. 85 Seiten mit 33 Abbildungen und 28 Tabellen. Kart. DM 9.–

Nr. 56: **Die Raman-Spektren von Olefinen**
von Prof. Dr. Josef Goubeau gemeinsam mit Erika Köhler, Elisabeth Lell, Maria Nordmann und Elisabeth Tschentscher
1948. 24 Seiten. Kart. DM 4.–

Nr. 57: **Untersuchungen zur Zerstäubungstrocknung**
Theorie und Anwendung der Zerstäubung in Trockenapparaten
von Dr. Curt Edeling
2. Auflage. 1950. 56 Seiten mit 55 Abbildungen. Kart. DM 6.–

Nr. 58: **Die Genfer Nomenklatur in Chiffren und Vorschläge für ihre Erweiterung auf Ringverbindungen**
Ein neues Ordnungssystem für organische Verbindungen
von Dr. Wolfgang Gruber
1950. 72 Seiten. Kart. DM 4.50

Nr. 59: **Über Gaszentrifugen**
Anreicherung der Xenon-, Krypton- und Selen-Isotope nach dem Zentrifugenverfahren
von Dr.-Ing. K. Beyerle, Prof. Dr. W. Groth, Prof. Dr. P. Harteck und Prof. Dr. H. J. D. Jensen unter Mitarbeit von Dr. G. Beggerow, Dr. V. Faltings, E. Nann und Dr. Kl. A. Suhr
1950. 68 Seiten mit 29 Abbildungen. Kart. DM 9.60

Nr. 60: **Die silicatischen Tonminerale**
von Dr. Karl Jasmund
1951. Etwa 120 Seiten mit 38 Abbildungen und 60 Tabellen. Kart. etwa DM 13.40

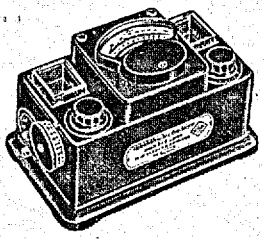
Nr. 61: **Organische Peroxyde**
von Dr.-Ing. Walter Eggersglüß
1951. 86 Seiten mit 14 Abbildungen. Kart. DM 9.60

Nr. 62: **Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen**
von Dr. Gerhard Schrader
1951. 60 Seiten. Kart. DM 7.50

Die Reihe wird fortgesetzt.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

RIEDEL-DE HAËN A.-G.
Seelze bei Hannover

VERLAG CHEMIE, GMBH., ABTEILUNG ANTIQUARIAT
WEINHEIM/BERGSTRASSE

In einigen Exemplaren sind einzeln lieferbar:

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

Jg. 13—65, 67 und 75/76.
Jg. 72 (1939). Nr. 10—12 u. Reg.
Jg. 74 (1941). Nr. 7—12 u. Reg.
Jg. 75 (1942). Nr. 1—12.
Jg. 76 (1943). Nr. 1—12 u. Reg.
Jg. 77 (1944). Nr. 1—4 u. 9—12.

Preise auf Anfrage.

Zu kaufen gesucht:

Justus Liebigs Annalen der Chemie.
Vollständige Reihe und größere Teilserien.

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.

POLITECHNIKA ŁÓDZKA
BIBLIOTEKA GŁÓWNA
Czytelnia

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 570 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1950 · Band 570 · Heft 3 · Seiten 165—250

Inhalt

Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. V. Mitteilung: Über den α-Kessylalkohol, ein natürliches azulenbildendes Oxy-sesquiterpenoxyd (Mit 2 Figuren im Text) 165

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Dien-Synthesen mit Polyenen. ω, ω'-Tetraphenyl-polyene und Maleinsäure-anhydrid. 178

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über eine dimere Butadien-1-carbonsäure 190

Kurt Alder und Joseph Haydn, Dien-Synthesen arylierter Diene. Die Dimerisation von β-Phenyl-butadien 201

Kurt Alder, Karl-Heinz Decker und Rainer Lienau, Über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden. Der Typus 1,3-disubstituierter Diene 214

Kurt Alder, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, Über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden. Der Typus 1,4-disubstituierter Diene 230

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b), Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6.50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 30. November 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

570. Band

Über bi- und polycyclische Azulene

V. Mitteilung*): Über den α-Kessylalkohol, ein natürliches azulenbildendes Oxy-sesquiterpenoxyd

Von *Wilhelm Treibs*

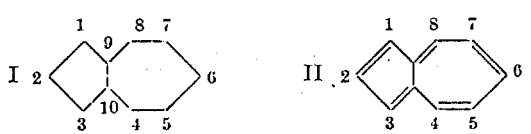
(Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium Prof. Dr. W. Treibs in Miltitz-Leipzig)

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 27. August 1950)

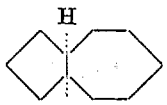
Der kristallisierte Kessylalkohol $C_{15}H_{26}O_2$ aus dem japanischen Baldrian- oder Kessowurzelöl, ein azulenbildendes Sesquiterpenderivat, bietet in seinen Abwandlungen eine verwirrende Fülle von Isomerien und Übergängen, deren Deutung die Kenntnis der stereochemischen Verhältnisse der Stammverbindungen voraussetzt. Betrachtungen an räumlichen Modellen, z. B. mittels Stuart-Kalotten über Strukturformeln und besonders über Reaktionsabläufe sind mit den Unsicherheiten statischer Molekülmodelle gegenüber dynamischen Tatbeständen behaftet und bisher auf hydroaromatische kondensierte Systeme mit Ringen vom Fünfring an aufwärts beschränkt. Die räumliche Darstellung von Sesquiterpenen mit Drei- und Vierringen, wie z. B. des Aromadendrens*) und Caryophyllens, würden die Berechnung und Anfertigung besonderer Kohlenstoff-Kalotten erfordern.

Genau so wie beim bicyclischen Dekalin bestehen für das isomere bicyclische Dekazulen (I) die zwei Möglichkeiten der *cis*- und der *trans*-Verknüpfung der beiden kondensierten Ringe. Die Bezifferung der Substitutionsstellen geschieht zweckmäßig entsprechend der Numerierung des Grundazulens (II), um die gegenseitigen Beziehungen beider Systeme hervorzuheben.

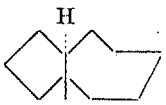


*) IV. Mitteil.: W. Treibs und H. M. Barchet, A. 566, 89 (1950).

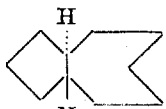
Die *cis*-Form (III) des Dekazulens ist modellmäßig starr und schließt daher Isomerien auf der Grundlage verschiedener räumlicher Lagerungen von Teilen des Siebenrings aus. Die trans-Form IV ist in 3 Grenzstrukturen darstellbar (IVa, IVb und IVc), die sich völlig spannungsfrei ineinander überführen lassen. Als Folge der *cis*- und *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe sind also nur 2 isomere Dekazulene vorauszusehen.



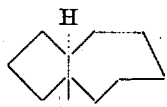
III



IVa

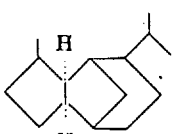


IVb

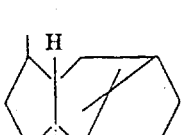


IVc

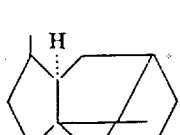
Wird der Siebenring dagegen von einer Brücke überspannt, dann sind beim *trans*-Dekalin IV die 3 Raumstrukturen festgelegt. Ein gegenseitiger Übergang ist nur bei vorübergehender Sprengung der Brücke möglich. Vom *cis*-Dekazulen läßt sich als einziges Kohlenstoffbrücken-Derivat verhältnismäßig geringer Ringspannung ein tricyclisches System V modellmäßig aufbauen, von dem bisher Derivate weder aufgefunden noch dargestellt wurden, während sich vom *trans*-Dekazulen 2 natürlich vorkommende Brückenabkömmlinge ableiten: Für den Patchoulialkohol[1]) haben wir Struktur VI bewiesen, während dem Cedrol Struktur VII oder ein sehr ähnliches Modell zugrunde liegen dürfte.



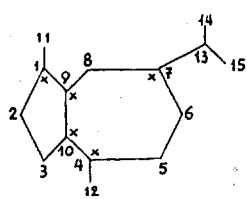
V



VI



VII



VIII

Fügt man in das bicyclische System des Guaj-dekazulens (VIII) Sauerstoffbrücken ein, dann ergeben sich modellmäßig mehr Isomeriemöglichkeiten als bei Kohlenstoffbrücken. Nach eigenen Untersuchungen an azulenbildenden Inhaltsstoffen von Pflanzenölen kommen natürliche oxydische Derivate von Sesquiterpenen häufiger vor, als bisher angenommen wurde.

Zu den erwähnten Isomerien infolge Festlegung des Dekazulengerüsts treten noch zusätzliche *cis*-, *trans*-Isomerien durch Seitenketten und andere Substituenten, wie Hydroxylgruppen. Da eines der mindestens 5 Asymmetriezentren des Guaj-dekazulens (in Formel VIII mit Kreuzchen versehen) und seiner Derivate durch

[1]) W. Treibs, A. 564, 141 (1949).

direkten chemischen Angriff epimerisiert werden kann, so sind überaus große Schwierigkeiten bei der Aufklärung stereochemischer und struktueller Abwandlungen von Sesquiterpen-Derivaten des beschriebenen Typs vorauszusehen.

J. Bertram und E. Gildemeister[2]) fanden den Kessylalkohol im japanischen Baldrianöl als Essigsäureester und schrieben dem schön kristallisierenden freien Alkohol die Formel $C_{14}H_{24}O_2$ zu. In sehr eingehenden und aufschlußreichen Untersuchungen bestätigten und verwandten Y. Asahina und Mitarbeiter[3]) lange Zeit diese Formel, obgleich die meisten ihrer Analysen mindestens ebenso gut durch eine Sesquiterpenformel gedeutet werden konnten. Nach dem Handbuch von Gildemeister-Hoffmann[4]) in dem die betreffenden Untersuchungen bis 1930 erschöpfend referiert sind, sollen die Analysenzahlen von Asahina mehr für $C_{15}H_{24}O_2$ sprechen. Schließlich entschied sich Asahina für die Formel $C_{15}H_{26}O_2$, die durch unsere Untersuchungen analytisch eindeutig bestätigt wurde, wobei sich eine teilweise Wiederholung der Versuche des japanischen Forschers als notwendig erwies. In dem Handbuch „The Essential Oils"[5]) von E. Guenther ist der Kessylakohol irrtümlich mit $C_{15}H_{26}O$ angegeben samt dem letzterer Formel zugehörigen falschen Mol-Gewicht 222,36. Asahina erhielt durch Dehydrieren des Kessylalkohols mit Palladiumkohle Kessazulen $C_{15}H_{18}$, dessen Identität mit Guajazulen später[6]) bewiesen wurde. Wir konnten die Übereinstimmung der beiden genannten Azulene durch die Trinitrobenzolate und durch die Absorptionsspektren im sichtbaren wie im UV-Gebiet besttäigen.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir vorschlagen, die Bezeichnungen Schwefel- bzw. Selen-Guajazulen, die unschöne Wortbildungen darstellen, und die nach unseren früheren Ausführungen keineswegs der Bildungsweise dieser Kohlenwasserstoffe gerecht werden, durch Guajazulen bzw. iso-Guajazulen zu ersetzen, um die umständlichen rationellen Bezeichnungen zu vermeiden.

Über den α-Kessylalkohol existiert eine Fülle von Untersuchungsmaterial. Die beiden Sauerstoffatome liegen als sekundäre Hydroxyl- und als Oxydo-gruppe vor. Durch die Arbeiten von Asahina[3]) und durch unsere Untersuchungen wurde eine ganze Reihe isomerer Alkohole samt zugehörigen Ketonen festgestellt. Asahina erhielt

[2]) Arch. der Pharm. **228**, 483 (1890).

[3]) Journ. pharm. Soc. of Japan **1924**, Nr. 506, 13; **1926**, Nr. 536, 75; **1927**, Nr. 544, 65;

Journ. pharm. Soc. of Japan **48**, 1 (1928); **49**, 14 (1929); vgl. Schimmel-Bericht **1925**, 196; **1927**, 219; **1928**, 200; **1929**, 194; **1930**, 183.

[4]) Die ätherischen Öle (3. Aufl.), Bd. III, 941, Miltitz-Leipzig 1931.

[5]) E. Guenther, The Essential Oils II, 288 (van Nostrand, New York, 1949).

[6]) L. Ruzicka und A. J. Hagen-Smit, Helv. **14**, 1104 (1931). Y. Asahina und Mitarbeiter, Journ. pharm. Soc. of Japan **52**, Januar **1932**; vgl. C **1932**, I, 2461.

allein 8 charakteristische Ketone, die er α-, β-, γ-, δ-, ψ-, iso-, pseudo- und allo-Kessylketon nannte, und aus diesen die entsprechenden Alkohole, welche Zahl durch uns noch vermehrt wurde. Dieses Kapitel der Sesquiterpen-Chemie ist noch unübersichtlicher als die bekannten Isomeriengebiete der Terpenchemie, die Menthole, Pinocamphcole und Fenchene. Wir mußten uns daher zunächst auf die Aufklärung der Abwandlungen beschränken, die das ursprüngliche Kessylalkohol-Gerüst unangetastet ließen.

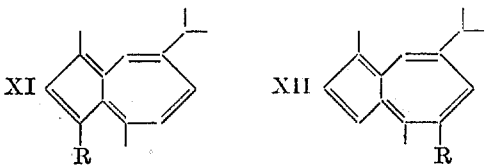
Die Ermittlung des chemischen Baus des Kessylalkohols setzt sich aus drei Einzelproblemen zusammen, 1. der gegenseitigen Anordnung der Kohlenstoffatome, 2. dem Ort der beiden Haftstellen des oxydischen Sauerstoffs und 3. der Lage der Hydroxylgruppe im Molekül. Durch die Dehydrierung zum Guajazulen ist das Kohlenstoffskelett festgelegt. Bei der Beantwortung der Fragestellungen 2 und 3 haben wir uns von ähnlichen Gesichtspunkten leiten lassen wie in der vorhergehenden Mitteilung bei der Konstitutionsermittlung des Aromadendrens, da ein systematischer Abbau aussichtslos erschien.

Das durch Chromsäure-oxydation des α-Kessylalkohols (IX) erhaltene α-Kessylketon (X) wurde von Asahina in die α-Oxymethylenverbindung übergeführt, bei deren Ozonbehandlung über ein unbeständiges α-Diketon unter Ringspaltung das Anhydrid einer Dicarbonsäure entstand. Die Carbonylgruppe des Ketons X — und damit zugleich die Hydroxylgruppe des Alkohols IX — muß demnach einer Methylengruppe anstehen. Da sich diese Ketogruppe an einem Ring befinden muß, kommen nur die Kohlenstoffatome 2, 3, 5 oder 6 (VIII) als Haftstellen in Betracht.

Wir konnten diese vier Möglichkeiten zunächst auf zwei einschränken durch Benutzung der Regel von *Plattner*, nach der Alkyle an ungeraden Substitutionsstellen des Azulengerüstes (Formel II) farbvertiefend, an geraden dagegen aufhellend wirken, welche Regel wir bereits in der vorhergehenden Mitteilung bei der Konstitutionsermittlung des Aromadendrens verwerteten. Aus α-Kessylketon (X) stellten wir mittels Methyl-magnesiumjodids den tertiären Oxydo-alkohol $C_{16}H_{28}O_2$ her, der durch Wasserabspaltung in eine Oxydoverbindung $C_{16}H_{26}O$ und bei der Selen-Dehydrierung außerordentlich leicht in ein tetrasubstituiertes Methyl-guajazulen $C_{16}H_{20}$ von blauer Farbe übergeführt wurde. Die neueingeführte Methylgruppe bewirkte im Vergleich mit dem Guajazulen Verschiebung der Lichtabsorption um 30 mμ nach Rot, also Farbvertiefung (Fig. 1). Diese Methylgruppe — und damit zugleich die ursprüngliche Hydroxylgruppe des α-Kessylalkohols (IX), an deren Stelle sie trat — muß demnach an einer ungeraden Substitutionsstelle des Azulengerüstes stehen, als welche nur die Ring-

atome 3 oder 5 (Formel II) in Frage kommen. Methylgruppen an 2 oder 6 würden erfahrungsgemäß eine Verschiebung der Absorption nach Blau, der Farbe des Azulens nach Rot bewirken.

Bei der Umsetzung des α-Kessylketons mit Äthyl-magnesiumbromid zum tertiären Äthylkessanol und dessen Dehydratisierung und Dehydrierung zum Äthyl-guajazulen $C_{17}H_{22}$ wurde ein gleichartiges Ergebnis erzielt (Fig. 1). Für die beiden homologen Azulene sind also nur die beiden Formeln XI oder XII in Erwägung zu ziehen (R = CH_3, C_2H_5 oder C_6H_5).



Die Entscheidung zwischen diesen beiden noch verbleibenden Haftstellen 3 und 5 für die sekundäre Hydroxylgruppe des Kessylalkohols konnte durch eine analoge Grignard-reaktion des α-Kessylketons (X), nämlich durch dessen Umsetzung mit Phenylmagnesiumbromid zum tertiären Phenyl-kessanol und folgende Dehydratisierung und Selen-Dehydrierung zum Phenyl-guajazulen $C_{21}H_{22}$ getroffen werden. Letzteres Azulen entspricht in Farbe (Fig. 1) und UV-absorption (Fig. 2) völlig dem entsprechenden Methyl- und Äthylguajazulen. Pl. A. Plattner[7]) hatte aus 1-Phenyl-hydrinden durch Ringerweiterung mittels Diazoessigesters nach Buchner, Verseifung, Decarboxylisierung und Dehydrierung statt des zu erwartenden 1-Phenyl-azulens unter spontaner Wanderung der Phenyl-

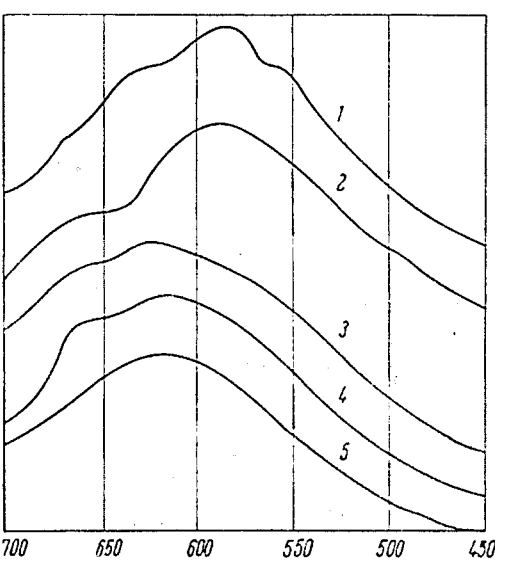


Fig. 1
1. Grundazulen
2. Guajazulen
3. Methyl-guajazulen (XIIa)
4. Äthyl-guajazulen (XIIb)
5. Phenyl-guajazulen (XIIc)

[7]) Helv. 29, 1604 (1946).

seitenkette von C 1 nach C 2 das 2-Phenylazulen erhalten, das im UV-gebiet ein sehr charakteristisches Absorptionsspektrum zeigt. Befände sich die neu eingeführte Phenylgruppe der Grignardreaktion an C 3 des Azulengerüstes (Formel II), so wäre unter den schärferen Bedingungen der Selendehydrierung zweifellos die gleiche Wanderung der schweren Phenylgruppe von 3 nach 2 eingetreten. Damit dürfte als Haftstelle dieser Phenylgruppe — und damit zugleich der sekundären Hydroxylgruppe des α-Kessylalkohols — die Substitutionsstelle 5 des Guaj-dekazulens (VIII) bewiesen sein. Die Absorptionsspektren der drei homologen Azulene (XII, R = CH_3, C_2H_5, C_6H_5) im sichtbaren Gebiet (Fig. 1) und im UV-gebiet (Fig. 2) sind untereinander außerordentlich ähnlich. Während der Ersatz einer Methylgruppe an C 2 durch eine Phenylgruppe die Absorptionskurve im UV-gebiet nach längeren Wellen ausdehnt und deren Gestalt charakteristisch beeinflußt, also die Elektronenverteilung der Azulengruppierung stark verändert, ist dies in 5 nicht der Fall.

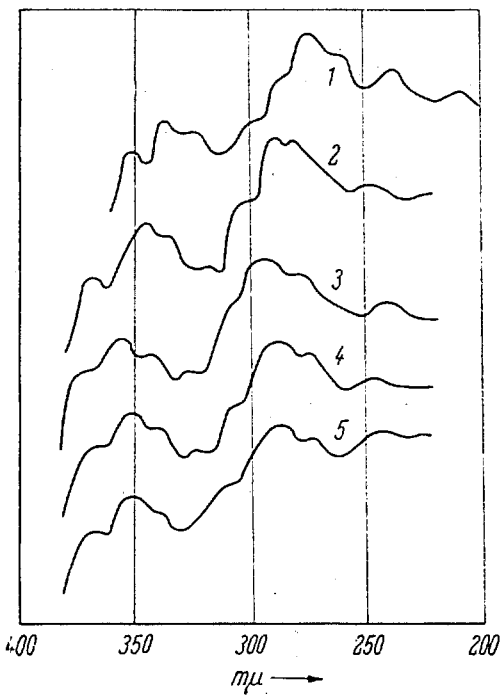


Fig. 2

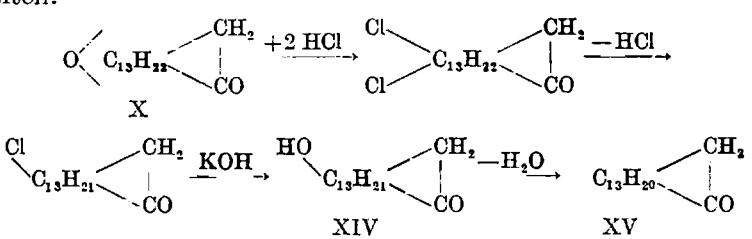
1. Grundazulen
2. Guajazulen
3. Methyl-guajazulen (XIIa)
4. Äthyl-guajazulen (XIIb)
5. Phenyl-guajazulen (XIIc)

Die Absorptionskurven im sichtbaren Spektrum der Fig. 1 wurden durch direkte Photometrierung der Azulenlösungen in reinem Cyclohexan mittels eines *Zeiss*schen Spektraldensographen gewonnen, also durch die gleiche Methode, die in der photographischen Technik zur Photometrierung von selektiven Lichtfiltern und Filterflüssigkeiten angewandt wird. Die so erhaltenen Kurven haben zwar nicht die Feinstruktur visuell oder photographisch gewonnener Absorptionsmessungen, geben aber im Gegensatz zu den bisher meist angewandten Schätzungen der wichtigsten Absorptionslinien (m, s, ss, f, ff) die Maxima der Absorption sehr klar wieder und lassen dadurch die Wirkung von Substituenten auf Absorption und Farbe gut erkennen, weshalb wir sie den bisher meist üb-

lichen Schätzungstabellen vorziehen. In einer weiteren Mitteilung werden wir nach dieser Meßmethode gewonnene Absorptionsspektren verschiedener bekannter und neuer Azulene bringen.

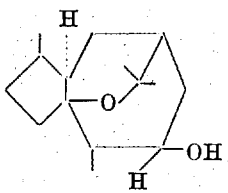
Durch die Ergebnisse der Grignard-reaktionen wurde gleichzeitig bewiesen, daß der oxydische Sauerstoff im α-Kessylalkohol (IX) nicht als Epoxydring vorliegt, da sonst ein Glykol entstanden wäre. Die leichte Abspaltbarkeit der Oxydbrücke spricht dafür, daß sich ihre beiden Haftstellen an tertiären Kohlenstoffatomen befinden. Die Eliminierung kann ein- und zweistufig bewirkt werden. Bei der thermischen Zersetzung des festen Borsäurecesters des α-Kessylalkohols wurde zugleich mit der alkoholischen, sekundären Hydroxylgruppe auch der oxydische Sauerstoff abgespalten. Wir gelangten zum 3-fach ungesättigten Kessotrien $C_{15}H_{22}$ (XIII), das bei der Dehydrierung wiederum Guajazulen ergab.

Die zweistufige Eliminierung der Oxydgruppe sei zunächst am α-Kessylketon (X) beschrieben: Das Keton wurde nach Asahina durch Salzsäure im wasserfreien Medium in ein kristallisiertes Dichlorid $C_{15}H_{24}OCl_2$ übergeführt. Letzteres spaltete bei längerem Aufbewahren spontan Salzsäure ab zu einem Monochlorid $C_{15}H_{23}OCl$, das sich durch alkoholische Lauge zu einem ungesättigten Kessylenketol $C_{15}H_{24}O_2$ (XIV) hydrolysieren ließ, welch letzteres ähnlich wie Guajol gegen Luftsauerstoff ziemlich unbeständig war. Die tertiäre Natur der neu entstandenen Hydroxylgruppe wurde durch ihre Beständigkeit gegen Chromsäurebehandlung und durch ihre Abspaltbarkeit mit hochproc. Ameisensäure oder verd. Mineralsäure zum doppelt ungesättigten Desoxy-kessylenketon $C_{15}H_{22}O$ (XV) bewiesen. Letzteres Keton hatte bereits Asahina einstufig aus dem kristallisierten Dichlorid mittels heißer alkoholischer Lauge erhalten.

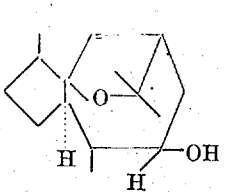


Völlig analoge Abwandlungen gelangen am α-Kessylalkohol (IX), der mit wasserfreier Salzsäure ein Dichlorid $C_{15}H_{26}OCl_2$ gab, das spontan 1 Mol. HCl zum Monochlorid $C_{15}H_{25}OCl$ abspaltete. Letztere Verbindung ließ sich durch Einwirkung alkoholischer Lauge in ein Gemisch von Kessylenglykolen $C_{15}H_{26}O_2$ (XVIII) überführen. Auf Grund der früheren Überlegungen bezüglich der Isomerien azulenbildender Sesquiterpen-Derivate mit Oxydbrücken ist es nicht verwunderlich, daß bei diesen Abwandlungen stets Gemische

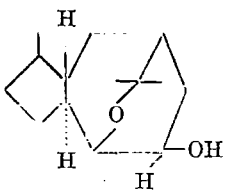
von Epimeren erhalten werden. Aus dem Glykolgemisch wurden zwei kristallisierte isomere Individuen herausgearbeitet. Als mögliche Haftstellen der Oxydbrücke kommen also die tertiären Kohlenstoffatome 4, 7. 9, 10 des Siebenringes und 13 der Isopropylseitenkette (VIII) in Frage. Betrachtungen am Stuart-Modell zeigen, daß sich beim *trans*-Guaj-dekazulen spannungsfreie Oxydbrücken nur unter Einbeziehung der Isopropylgruppe bilden lassen (XVIIa, XVIIb, XVIIc).



XVIIa



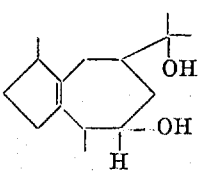
XVIIb



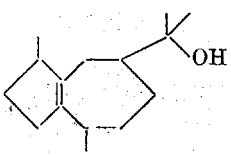
XVIIc

Die Strukturen XVIIa und XVIIb könnten bei der Aufsprengung der oxydischen Brücke zu einem Glykol XVIII führen, dessen chemischer Bau die vermutete Verwandtschaft zwischen dem α-Kessylalkohol und dem azulenbildenden Sesquiterpen-alkohol Guajol (XIX) bestätigen würde.

XVIII



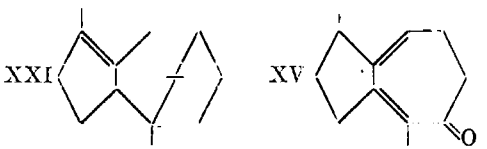
XIX



Bei Behandlung des Desoxy-kessylenketons $C_{15}H_{22}O$ (XV) in siedendem Amylalkohol mit metallischem Natrium wurde außer der erwarteten Reduktion der Keto- zur sekundären Hydroxylgruppe auch an beide Doppelbindungen Wasserstoff angelagert. Es entstand der völlig gesättigte Desoxy-tetrahydro-α-kessylalkohol $C_{15}H_{28}O$ (XX), bei dem die Oxydbrücke des α-Kessylalkohols weghydriert ist. Damit ist bewiesen, daß die Carbonylgruppe und beide durch Absprengung der Oxydbrücke neugebildeten Doppelbindungen des Ketons XV miteinander konjugiert sind. In einer früheren Mitteilung[8]) zeigten wir, daß das aus Patchouli-alkohol durch Wasserabspaltung entstehende Patchoulen-Gemisch, von dem wir eines der drei Isomeren in Formel XXI wiedergeben, mit Doppelbindung an der Brücke zwischen Fünf- und Siebenring, gegen Kaliumpermanganat- und Ozonangriff überraschend beständig ist. Statt der bekannten Spaltung an der Doppel-

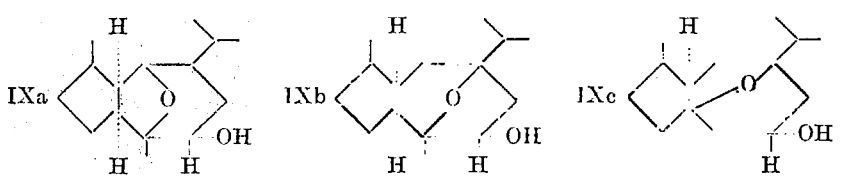
[8]) A. 564, 141 (1950).

bindung erfolgt überwiegend Oxydation der anstehenden Methylengruppe. Noch widerstandsfähiger war das Desoxy-α-kessylenketon (XV), das durch stundenlange Ozonbehandlung kaum angegriffen wurde, und dem demnach mit größter Wahrscheinlichkeit die Struktur XV zukommt. Widerstandsfähigkeit gegen oxydative Aufsprengung scheint eine charakteristische Eigenschaft von Doppelbindungen der beschriebenen Art zu sein.



Damit scheiden für den α-Kessylalkohol die drei Strukturen XVIIa bis XVIIc aus, bei denen die Isopropyl-seitenketten in fast ungespannte Oxydbrücken einbezogen sind. In Formel XVIIa, die wir zunächst in besondere Erwägung zogen, müßte bei der Überführung in das Desoxy-α-kessylenketon die wenig wahrscheinliche vollständige Wanderung einer Doppelbindung aus der Seitenkette, oder aus semicyclischer Lage durch den Ring hindurch bis zur Konjugation mit der zweiten Doppelbindung erfolgt sein, da bei der Ozonbehandlung dieses Ketons (XV) Formaldehyd nur in Spuren und Aceton überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte.

In Frage kommen also für den α-Kessylalkohol (IX) nur noch drei Strukturen mit gespannter Sauerstoffbrücke: IXa mit *cis*-Verknüpfung und IXb und IXc mit *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe.

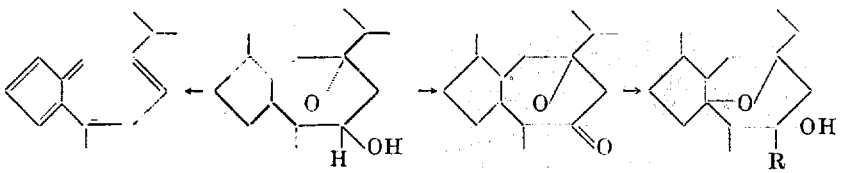


Nun hatte bereits Asahina[3]) das Vorhandensein der Atomgruppierung $-CH_2-CO-CH<$ im α-Kessylketon (X) bewiesen, welcher Bedingung nur Formel IXc des α-Kessylalkohols entspricht. Diese Formel erfüllt alle beschriebenen Abwandlungen, von denen wir die wichtigsten auf S. 174 wiedergeben, ohne uns damit bei XIII, XIV und XVI auf die genaue Lage der Doppelbindungen festlegen zu wollen.

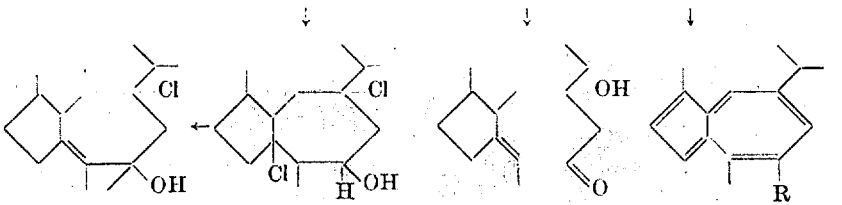
Charakteristisch sind in der Gruppe des Kessylalkohols die zahlreichen Übergänge der α-Reihe in die β-Reihe. Behandelt man z. B. das α-Kessylketon nach Asahina mit wäßrig-alkoholischer

Salzsäure, oder nach eigenen Versuchen mit hochconc. Ameisensäure, so erfolgt Isomerisierung zum β-Kessylketon (XXII). Ob diese Übergänge nur auf einer Verschiebung der Oxydbrücke unter Erhaltung des Kohlenstoffgerüstes beruhen, oder ob vorübergehende Spaltung der Oxydbrücke und gleichzeitige Umlagerung des Skeletts eintritt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Wichtigste Abwandlungen des α-Kessylalkohols

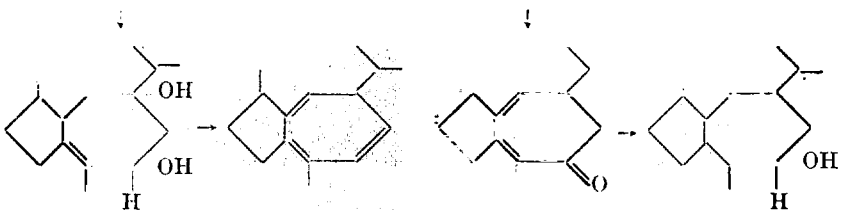


Guajazulen IX) α-Kessylalkohol X) α-Kessylketon



XIV) XII

Monochlorid Dichlorid α-Kessylenketol 5-Alkyl-guajazulen



XVIII XIII XV XX

α-Kessylenglykol α-Kessotrien Desoxy-α-kessylenketon Desoxy-tetrahydro-α-kessylalkohol

Der Firma *Variochem Schimmel* in Miltitz danke ich für freundliche Unterstützung dieser Arbeit, dem *Chemiewerk Leuna*, insbesondere Herrn *Dr. Bemann*, für die Ausführungen der UV-Spektren, der *Filmfabrik Agfa* in Wolfen, insbesondere Herrn *Dr. Rolle*, für die Photometrierungen im sichtbaren Gebiet und meiner Laborantin, Frl. *A. Staege*, für eifrige Mitarbeit. Die Mikroanalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des chemischen Laboratoriums der Universität Leipzig durch Herrn *R. Martin* ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

α-Kessylalkohol (IX)

Der Alkohol kristallisiert aus Cyclohexan, in dem er sich leicht löst, in großen kubischen Kristallen vom Schmp. 85°. $[\alpha]_D^{20}$ −45°15′ (Alkohol).

$C_{15}H_{26}O_2$ (238,36)	Ber.	C 75,58	H 10,99
	Gef.	» 75,58	» 10,87

Bei Behandlung im Autoklaven bei 100° mit Wasserstoff in Gegenwart von *Raney*-Nickel blieb der Alkohol unverändert. Er verbrauchte in Chloroform unter HBr-entwicklung etwa 2 Mol einer n-Lösung von Brom in Chloroform, wobei starke Violettfärbung eintrat. Das Reaktionsprodukt war völlig verharzt.

α-Kessylketon (X)

Der Alkohol wurde durch CrO_3 in Eisessig fast quantitativ zum Keton oxydiert, das sich aus Methanol in derben Prismen vom Schmp. 104—105° abschied. $[\alpha]_D^{20}$ −50°50′.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236,31)	Ber.	C 76,22	H 10,23	CO-Gruppen[9]) 0,995
	Gef.	» 75,99	» 10,07	

β-Kessylketon (XXII)

a) 2 g α-Kessylketon wurden nach Asahina in 20 ccm Alkohol gelöst und mit 40 ccm conc. Salzsäure versetzt. Nach 5-tägigem Stehen unter häufigem Umschütteln wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser abgeschieden. Es schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 111—112° und gab im Gemisch mit α-Kessylketon eine starke Schmelzpunktsdepression.

b) 3 g α-Kessylketon wurden mit 10 ccm 100-proc. Ameisensäure 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt, wobei keine Violettfärbung, sondern nur braungelbe Färbung eintrat, und wie unter a) aufgearbeitet. Das infolge teilweiser Wasserabspaltung halbfeste Reaktionsprodukt schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 111—112° und zeigte im Gemisch mit β-Kessylketon a) keine Schmelzpunktsdepression.

5-Methyl-guajazulen (XIIa)

Tertiärer Alkohol $C_{16}H_{28}O_2$. In die *Grignard*-Lösung aus 1,3 g Magnesium und 7,0 g Methyljodid in 40 ccm abs. Äther wurde die Lösung von 5 g α-Kessylketon in 30 ccm Äther eingetropft, wobei nur schwache Reaktion und keine Ausscheidung erfolgte. Nach 24-stündigem Stehen wurde mit Ammonchlorid und Eis zersetzt. Der Ätherrückstand war gegen Permanganat gesättigt und gab in Petroläther mit fester Chromsäure einen ziemlich beständigen viskosen Chromsäureester. Da der zähe tertiäre Alkohol bei der Destillation bereits unter Blaufärbung, also Azulenbildung, Wasser abspaltete, wurde er nach Trocknen i. V. über Phosphorpentoxyd analysiert.

$C_{16}H_{28}O_2$ (252,38)	Ber.	C 76,14	H 11,18
	Gef.	» 75,89	» 10,97
	akt. H:	0,93.	

Wasserabspaltung. Bei 20-minütigem Erhitzen von 2,5 g des tertiären Alkohols mit 10 ccm 100-proc. Ameisensäure trat tiefe Violettblaufärbung ein. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei sehr viel

[9]) Der Ketongehalt wurde stets durch Titration nach Stillmann und Ried (Indikator Bromphenolblau) ermittelt.

unflüchtiges Harz hinterblieb. Das leichtbewegliche gelbliche Oxyd siedete von 138—140°/12 mm, d_4^{20} 0,9493; α_D^{20} —9°35′; n_D^{20} 1,51135.

$C_{16}H_{26}O$ (234,37)	Ber. C 82,80	H 10,3
	Gef. » 83,14	» 10,6

In geringem Maße war also bereits die Oxydgruppe abgespalten worden.

Zur Dehydrierung wurden je 2 g des tertiären Alkohols 2 Stunden lang mit Selen, Schwefel oder Palladiumkohle auf 200° bis 300° erhitzt, wobei schnell unter Wasserabspaltung Blau- und Grünfärbung erfolgte. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf destilliert. Da sich das Azulen aus dem Destillat mittels 90-proc. Phosphorsäure nur langsam unter großen Verlusten infolge Verharzung ausziehen ließ, wurde es in abs. Alkohol in das Trinitrobenzolat übergeführt, das nach 2-maligem Umkristallisieren aus sehr wenig abs. Alkohol bei 139—140° schmolz und schwarze Nädelchen bildete. Die Art des Dehydrierungsmittels war ohne Einfluß auf das Ergebnis.

$C_{22}H_{23}N_3O_6$ (425,4)	Ber. C 62,10	H 5,45	N 9,88
	Gef. » 61,92	» 5,78	» 10,12

Die durch Chromatographieren über Al_2O_3 *(Brockmann)* hergestellte Lösung des Azulens in Cyclohexan ($^1/_{100}$ molar) war sehr tief gefärbt und reinblau. Absorptionsspektren Fig. 1 und 2.

5-Äthyl-guajazulen (XIIb)

2,5 g α-Kessylketon (X) wurden auf die gleiche Art mit Äthylmagnesiumbromid zur Umsetzung gebracht. Der tertiäre Alkohol wurde mittels Selens bei 250—300° dehydriert, wobei unter Wasserabspaltung sehr schnell Azulenbildung eintrat. Die Aufbereitung geschah, wie zuvor beschrieben. Das Trinitrobenzolat des Azulens kristallisierte in schwarzen Nädelchen, die bei 147—148° schmolzen. Die Lösung des 5-Äthylguajazulens in Cyclohexan ($^1/_{100}$ molar) war reinblau. Absorptionsspektren Fig. 1 und 2.

5-Phenyl-guajazulen (XIIc)

2,5 g α-Kessylketon wurden analog durch Phenyl-magnesiumbromid in den tertiären Alkohol übergeführt. Letzterer wurde, wie oben beschrieben, zum Azulen dehydriert, das schwerer ein Addukt mit Trinitrobenzol bildete als die niederen homologen Azulene. Die Molekülverbindung kristallisierte in schwarzen Nädelchen, die bei 142—143° schmolzen. Die Lösung des 5-Phenyl-guajazulens in Cyclohexan ($^1/_{100}$ molar) war reinblau. Absorptionsspektren Fig. 1 und 2.

α-Kessotrien (XIII)

5 g α-Kessylalkohol IX wurden mit 2,5 g Metaborsäure im Ölbad im schwachen Vakuum bis auf 170° erhitzt, wobei nach vorübergehendem Schmelzen plötzlich völliges Erstarren zu einer weißen Masse eintrat. Der Borsäureester wurde durch Erhitzen mit freier Flamme bei 5 mm zersetzt, wobei die ersten Anteile farblos, die letzten grün übergingen. Der Kohlenwasserstoff (3,2 g) destillierte über metall. Natrium von 130—135°/9 mm; er färbte sich mit einer Brom-Eisessiglösung sofort blau. d_4^{20} 0,9198; α_D^{20} +20°; n_D^{20} 1,4939.

$C_{15}H_{22}$ (202,3)	Ber. C 89,03	H 10,96
	Gef. » 88,61	» 10,27

Der Kohlenwasserstoff enthält demnach noch eine geringe Menge der Oxydoverbindung, die sich naturgemäß durch metall. Natrium nicht entfernen ließ.

α-Kessylenketol (XIV)

Die Lösung von 5 g α-Kessylketon in 50 ccm abs. Äther wurde mit trockenem HCl-gas gesättigt, wobei sie sich gelb färbte. Nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der Äther i. V. abgesaugt und der Rückstand mit einer 10-proc.

alkoholischen Lösung von Ätzkali 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das zähe Reaktionsprodukt destillierte bei 185—195°/9 mm, erstarrte teilweise und schmolz nach Abstreichen auf Ton bei 61—62°. Die Kristalle waren in den gebräuchlichen Lösungsmitteln überaus leicht löslich und schieden sich beim Ausfällen aus Alkohollösung, auch bei vorsichtigstem Wasserzusatz, stets ölig ab. An der Luft verharzten sie ziemlich schnell.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236.34) Ber. C 76,22 H 10,23 CO-Gr. 1,0 akt. H 1,0
Gef. » 76,63 » 9,83 » 0,92 » » 0,98

Desoxy-α-kessylenketon (XV)

1. 1 g α-Kessylenketol (XIV) wurde mit 10 ccm 100-proc. Ameisensäure 2 Stunden am Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung tief violett färbte. Das Reaktionsprodukt siedete von 150—155°/7 mm.

$C_{15}N_{22}O$ (218,33) Ber. C 82,51 H 10,16 CO-Gr. 1,0
Gef. » 82,24 » 10,21 » 0,93

2. 4 g kristall. Desoxy-α-kessylketon-dichlorid, das nach Asahina durch Einleiten von Salzsäure in die ätherische Lösung von α-Kessylketon erhalten worden war, wurden mit 50 ccm 10-proc. alkohol. Kalilauge 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels mit Wasserdampf destilliert und siedete bei 150—155°/7 mm. d_4^{20} 1,0017; α_D^{20} +239°; n_D^{20} 1,52298 (Asahina: d_4^{20} 0,99823; $[\alpha]_D^{20}$ +255,3°; n_D^{20} 1,51853).

$C_{15}H_{22}O$ (218,33) Ber. C 82,51 H 10,16 CO-Gr. 1,0
Gef. » 82,42 » 10,42 » 0,92

3. Das gleiche Keton (XV) wurde bei einstündigem Erhitzen von α-Kessylketon mit Essigsäureanhydrid, dem 1 Tropfen conc. Schwefelsäure zugefügt war, unter Absprengung der Oxydbrücke erhalten, wobei Grünfärbung eintrat.

Das Desoxy-α-kessylenketol wurde bei mehrstündiger Behandlung mit Ozon in Eisessig nur wenig angegriffen.

Die Ketone 1 bis 3 wurden durch mehrstündige Behandlung mit Ozon in Eisessiglösung nur wenig angegriffen. Formaldehyd wurde als Dimedonat spurenweise nachgewiesen, Aceton als Dinitrophenylhydrazon überhaupt nicht. Die geringe entstandene Säuremenge gab mit Natriumhypobromit reichlich Bromoform. Eine Doppelbindung muß also einer Methylseitenkette anstehen. Das wiedergewonnene Keton des Versuchs 2 zeigte fast die gleichen Konstanten wie das Ausgangsprodukt und das Desoxy-kessylenketon von Asahina, d_4^{20} 1,0009; α_D^{20} +243°20′; n_D^{20} 1,52111.

Desoxy-tetrahydro-α-kessylalkohol (XX)

2,5 g Desoxy-kessylenketon XV (Versuch 2) wurden in 100 ccm siedendem Amylalkohol schnell mit 5 g metall. Natrium versetzt. Nach beendeter Lösung des Metalls und wiederholtem Durchschütteln mit wenig Wasser zwecks Entfernung der Lauge wurde der Amylalkohol an einer kleinen Kolonne abdestilliert. Das Reaktionsprodukt schied langsam Kristalle ab, die nach Abstreichen auf Ton und Umkristallisieren aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 132—133° bildeten und beständig gegen Ozon und Permanganat waren. $[\alpha]_D^{20}$ +36°21′ (Asahina + 34,33°).

$C_{15}H_{28}O$ (224,4) Ber. C 80,29 H 12,58
Gef. » 79,92 » 12,27

α-Kessylenglykol (XVIII)

Die Lösung von 5 g α-Kessylalkohol (IX) in 20 ccm abs. Äther wurde unter Eiskühlung mit trocknem Salzsäuregas gesättigt, wobei sie sich im Gegensatz zum Verhalten des α-Kessylketons bei der gleichen Behandlung tief blauviolett färbte. Nach 3-tägigem Stehen bei Zimmertemp. wurde der Äther i. V. abgedunstet und der zähe braune Rückstand mit 30 ccm 10-proc. alkohol. Kalilauge 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das zähe Reaktionsprodukt kristallisierte langsam großenteils. Nach Abstreichen auf Ton schieden sich beim Umkristallisieren aus Cyclohexan oder Benzol zuerst derbe schwerlösliche Kristalle vom Schmp. 135 bis 136° (XVIIIa) ab, dann schöne quadratische Blättchen von Schmp. 101—103° (XVIIIb) aus. $[\alpha]_D^{20} + 97°44'$.

$C_{15}H_{26}O_2$ (238,36)	Ber. C 75,58	H 10,99	2 OH-Gruppen
	Gef. » 75,77	» 10,61	Zerewittinoff 1,92 OH-Gruppen

Bei der Chromsäureoxydation wurde das Glykol XVIIIa in ein Ketol vom Schmp. 112—113° übergeführt, das aus Cyclohexan in langen Prismen kristallisierte.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236,31)	Ber. C 76,22	H 10,23	1 Ketogruppe
	Gef. » 76,13	» 9,996	0,97 Ketogruppen

(Mitteilungen aus dem Chem. Institut der Universität Köln/Rhein)

(Eingegangen am 4. September 1950)

Dien-Synthesen mit Polyenen

ω, ω'-Tetraphenyl-polyene und Maleinsäure-anhydrid[1])

Von *Kurt Alder* und *Marianne Schumacher*

Übersicht:

I. 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen und Maleinsäure-anhydrid;
II. 1,1-10,10-Tetraphenyl-dekapentaen und Maleinsäure-anhydrid;
III. 1,1-12,12-Tetraphenyl-dodekahexaen und Maleinsäure-anhydrid;
IV. 1-Biphenylen-6-phenyl-hexatrien und Maleinsäure-anhydrid.

Vor längerer Zeit haben R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg[2]) gezeigt, daß das 1,4-Diphenyl-butadien

$$H_5C_6—CH=CH—CH=CH—C_6H_5$$

und dessen „Vinylenhomologen" 1,6-Diphenyl-hexatrien

$$H_5C_6—CH=CH—CH=CH—CH=CH—C_6H_5$$

und 1,8-Diphenyl-octatetraen

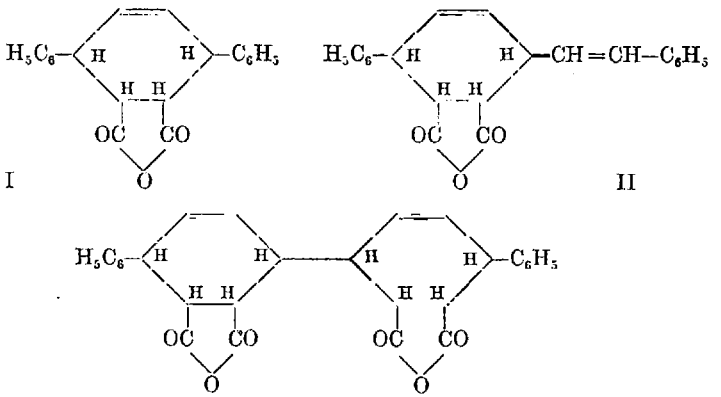
$$H_5C_6—CH=CH—CH=CH—CH=CH—CH=CH—C_6H_5$$

mit Maleinsäure-anhydrid reagieren. Die Addition vollzieht sich

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXV. Mitt. — XXIV. Mitt. s. A. 566, 58 (1950).

[2]) B. 63, 2662 (1930).

dabei stets unter Sechsringbildung. In den beiden ersten Fällen wird ein, im dritten werden 2 Moleküle Maleinsäure-anhydrid angelagert. Die Konstitutionen der drei Addukte I, II, III

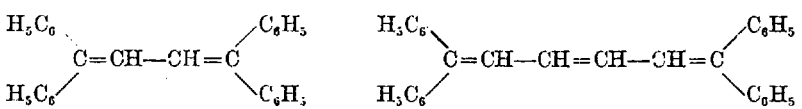


I II

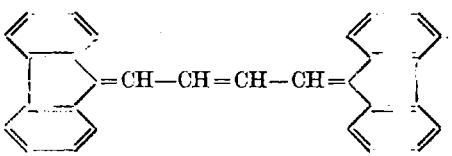
III

lassen keinen Zweifel daran, daß die einfache ω, ω'-Substitution der Polyen-kette durch Phenyl-reste das Additionsvermögen des Systems von konjugierten Doppelbindungen an den Enden nicht beeinträchtigt.

Das Bild ändert sich, wenn man von den ω, ω'-Diphenyl-polyenen zu den ω, ω'-Tetraphenyl-polyenen übergeht. Durch die doppelte Besetzung der endständigen C-Atome wird deren Additionsvermögen so stark blockiert, daß eine Dien-Synthese an diesen Zentren ausbleibt. Wir fanden, daß weder das 1,1-4,4-Tetraphenyl-butadien (IV) noch das 1,1-6,6-Tetraphenyl-hexatrien (V) Neigung zur Addition von Maleinsäure-anhydrid zeigen. Sie tun es auch dann nicht, wenn man mit den Reaktionsbedingungen wesentlich über die bei den ω, ω'-Diphenyl-polyenen angewandten hinausgeht.



IV V



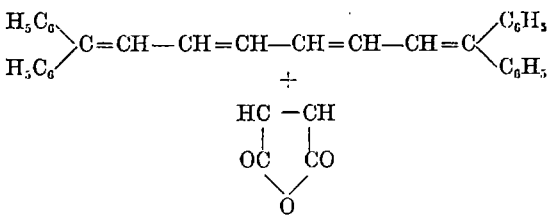
VI

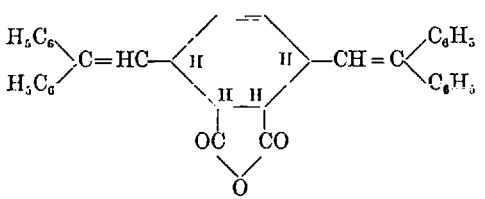
Auch der Übergang von den ω, ω'-Tetraphenyl-substituierten Di- (IV) und Tri-enen (V) zu den analog gebauten Kohlenwasserstoffen der Bi-phenylen-reihe, wie etwa dem 1,6-Di-biphenylen-hexatrien (VI), bringt keine Veränderung im Reaktionsvermögen der Polyene dem Maleinsäure-anhydrid gegenüber mit sich.

Diese Erfahrungen haben uns dazu angeregt, auch die höheren ω, ω'-Tetraphenyl-polyene, wie sie durch die Arbeiten von G. Wittig und Mitarbeitern[3]) bekannt geworden sind, auf ihr Verhalten bei Dien-Synthesen zu untersuchen. Bei ihnen war wegen der Versperrung der Kettenenden eine bislang unbekannte Form der Dien-Synthese, die Anlagerung an ein konjugiertes System in der Kettenmitte, als möglich vorauszusehen. Diese Prognose hat, wie in den nachfolgenden Absätzen gezeigt wird, durch das Experiment ihre Bestätigung erfahren.

I. 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen und Maleinsäure-anhydrid

Im Gegensatz zum 1,1-4,4-Tetraphenyl-butadien (IV) und zum 1,1-6,6-Tetraphenyl-hexatrien (V) addiert das 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen (VII) in der Schmelze 1 Mol Maleinsäure-anhydrid. Die Addition geht nach dem folgenden Schema vor sich:

VII 

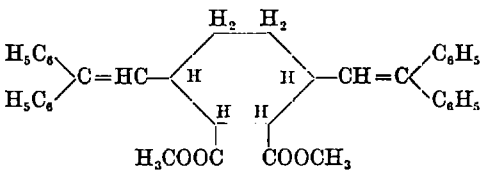
VIII 

Die Konstitution des Adduktes als 3,6-Di-[β,β-diphenyl-vinyl]-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (VIII) ergibt sich aus den folgenden Argumenten. Der Dimethylester des Adduktes gibt bei der katalytischen Hydrierung eine Dihydro-verbindung (IX).

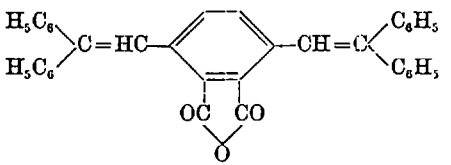
[3]) G. Wittig, H. Klein, B. 69, 2096 (1936); G. Wittig, R. Wietbrock, A. 529, 165 (1937).

Bei der Dehydrierung[4]) des Adduktes VIII mit SeO_2 in Essigsäure-anhydrid geht es unter Verlust von 4 H-Atomen über in das Anhydrid der 3,6-Di-[β, β-diphenyl-vinyl]-phthalsäure (X):

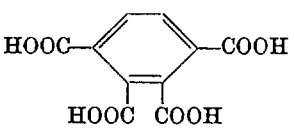
IX



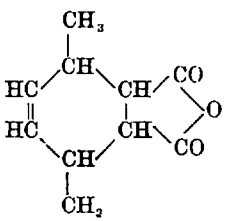
X



XI



XII



Wir haben es durch einen Dimethylester charakterisiert und mit Hilfe des Ozonabbaus in seiner Konstitution festgelegt. Dabei entstehen neben 2 Mol Benzophenon die Benzol-1,2,3,4-tetracarbon- oder Mellophansäure (XI).

Ein Vergleichspräparat dieser in der Literatur eingehend beschriebenen Säure haben wir auf einem neuen Wege bereitet, der durch die folgenden Etappen charakterisiert ist. Addition von Maleinsäureanhydrid an 1,4-Dimethyl-butadien zu XII[5]), Dehydrierung des Adduktes und Oxydation der entstandenen 3,6-Dimethyl-phthalsäure mit verd. Salpetersäure im Rohr[6]).

II. 1,1-10,10-Tetraphenyl-dekapentaen und Maleinsäure-anhydrid

Die Addition der Komponenten erfolgt im einfachen Molverhältnis, wenn man sie in benzolischer Lösung in einem Bombenrohr

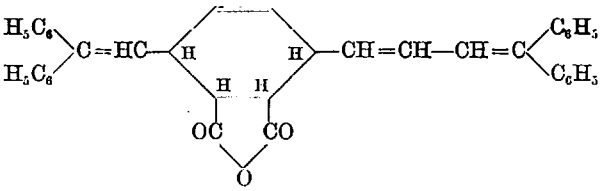
[4]) Die Dehydrierung von Dien-addukten mit SeO_2 in Eisessig oder in Essigsäure-anhydrid haben wir vor einer Reihe von Jahren gefunden und beschrieben (Diss. M. Schumacher, Köln 1948). Inzwischen ist das Verfahren in vielen Fällen mit gutem Erfolg angewandt worden. Wir beabsichtigen an anderer Stelle über diesen methodischen Fortschritt zu berichten.

[5]) s. W. Vogt, Diss. Köln 1950.

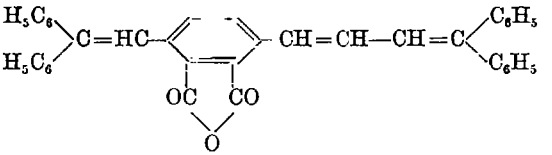
[6]) M. Freund, K. Fleischer, A. 411, 14 (1916).

auf 120—130° erhitzt. Das Addukt hat die Konstitution eines 3-[δ,δ-Diphenyl-butadienyl]-6-[β,β-diphenyl-vinyl]-Δ^4-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrides (XIII).

XIII



XIV



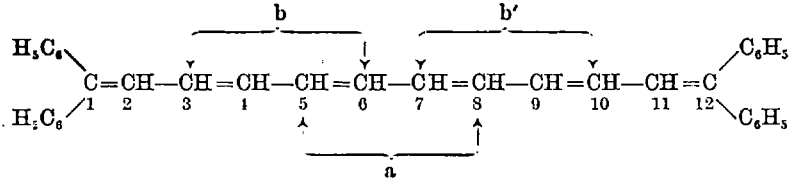
Den Beweis haben wir auf analoge Weise erbracht wie oben beim 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen.

Auch das Addukt XIII läßt sich mit Se-dioxyd in Essigsäureanhydrid glatt aromatisieren und geht dabei über in das Anhydrid der 3-[δ,δ-Diphenyl-butadienyl]-6-[β,β-diphenyl-vinyl]-phthalsäure (XIV).

Sein Abbau mit Ozon ergibt neben 2 Mol Benzophenon die Benzol-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XI) und Oxalsäure.

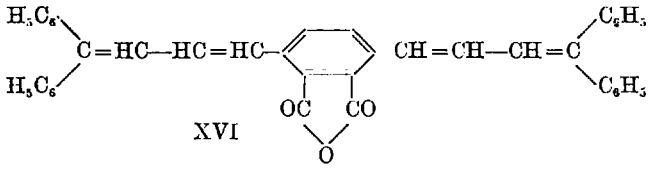
III. 1,1-12,12-Tetraphenyl-dodeka-hexaen XV und Maleinsäure-anhydrid

Die Untersuchung dieses Falles bot einen besonderen Anreiz, da hier für eine Anlagerung „in der Mitte" des konjugierten Systems zwei Möglichkeiten offenstanden, die Addition (a) in 5,8- und diejenige (b) in 3,6-Stellung. Im zweiten Fall war die Aufnahme eines 2. Moles Maleinsäure-anhydrid in 7,10-Stellung zu erwarten (b').



XV

XVI

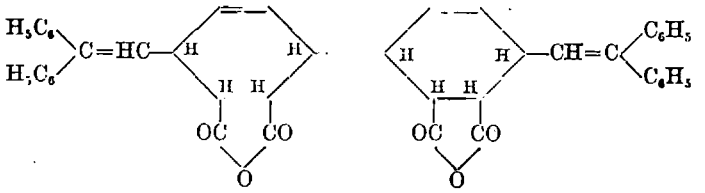


Die Addition von Maleinsäure-anhydrid an das Polyen unter den von uns eingehaltenen Bedingungen — Erhitzen der Partner in siedendem Xylol — verlief in beiden möglichen Richtungen.

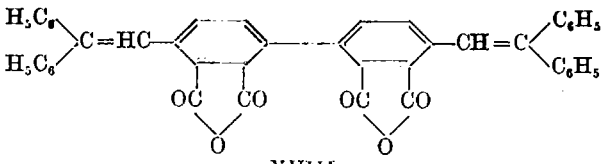
Das nach Schema a erhaltene Addukt ließ sich nach unserer Methode mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid dehydrieren zur 3,6-Di-[δ,δ-diphenyl-butadienyl]-o-phthalsäure (XVI).

Wir haben uns im Versuch davon überzeugt, daß diese Verbindung — wie zu erwarten — Maleinsäure-anhydrid auch im Schmelzfluß nicht mehr zu addieren vermag. Die Addition muß mithin nach Schema a vor sich gegangen sein. Die Dien-Synthese hat sich genau in der Mitte des Polyen-Systems in 5,8-Stellung abgespielt und das symmetrische Addukt ergeben.

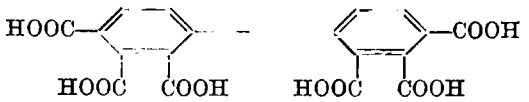
Daneben verläuft als Konkurrenzreaktion die Dien-Synthese nach Schema b, die in 3,6-Stellung zum unsymmetrischen Typus führt. Es überrascht nicht, daß wir ihn unter den Reaktionsprodukten nicht auffanden, da er rasch ein 2. Mol Maleinsäure-anhydrid (nach b′) in 7,10-Stellung addiert. Das dabei zu erwartende Addukt (XVII) haben wir isoliert.



XVII



XVIII

XIX 

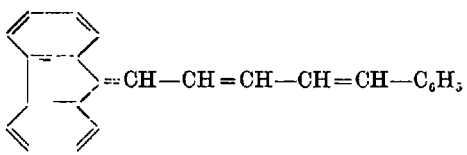
Seine Konstitution folgt aus dem Ergebnis der Dehydrierung, die auch hier mit SeO_2 in Essigsäure-anhydrid-lösung durchgeführt wurde. Sie führt durch Eliminierung von 8 H-Atomen zum aromatischen Grundtyp (XVIII). Bei dessen Abbau mit Ozon erhielten wir neben 2 Mol Benzophenon die noch unbekannte Diphenyl-2,3,4-2′,3′,4′-hexacarbonsäure (XIX), die wir in Form ihres Hexamethylesters isoliert haben.

IV. 1-Biphenylen-6-phenyl-hexatrien (XX) und Maleinsäureanhydrid

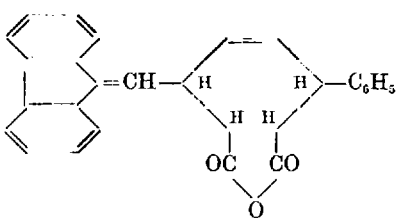
(mit *Karl-Heinz Decker*)

Als Kombination eines ω-Phenyl- mit einem ω,ω'-Diaryl-polyen haben wir auch diesen Kohlenwasserstoff[7]) in die Untersuchung miteinbezogen. Nach den oben mitgeteilten Ergebnissen war kaum daran zu zweifeln, daß sich die Dien-Synthese mit Maleinsäureanhydrid in diesem Falle an dem einfach substituierten Ende des Triens abspielen werde.

XX

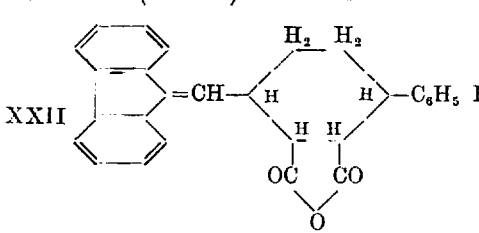


XXI

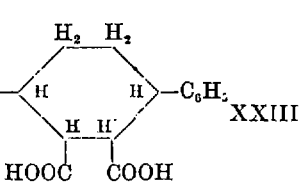


Den Nachweis für diesen Verlauf der Addition konnten wir auf zwei Wegen erbringen. Durch katalytische Hydrierung geht das Addukt (XXI) in die Verbindung XXII über, die ihrerseits durch Ozonisation in Fluorenon und in 4-Phenyl-cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäure (XXIII) aufgespalten wird. Die gleiche Tricarbonsäure haben wir bereits vor längerer Zeit durch Dien-Synthese aus *trans, trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester[8]) mit Maleinsäure-anhydrid und nachfolgende Hydrierung und Verseifung des Adduktes (XXIV) erhalten.

XXII

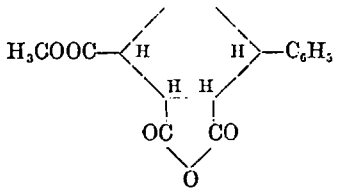
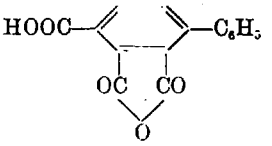


XXIII



[7]) R. Kuhn und A. Winterstein, Helv. **11**, 121 (1928).

[8]) Dien-Synthesen dieser Art haben wir unter dem Gesichtspunkt ihres sterischen Verlaufes mit den drei bekannten Isomeren des Esters, der *trans, trans*-, der *trans, cis*- und der *cis, trans*-Form, schon vor längerer Zeit durchgeführt (M. Schumacher, Diss. Köln 1948). Die Veröffentlichung der Ergebnisse ist in Vorbereitung.

XXIV   XXV

Ein zweiter Beweis für die Konstitution des Adduktes XXI beruht auf dessen Dehydrierung mit SeO_2. In diesem Fall ergibt der Ozonabbau der aromatischen Verbindung neben Fluorenon das Anhydrid der 4-Phenyl-benzol-1,2,3-tricarbonsäure (XXV). Diese in der Literatur noch nicht beschriebene Säure konnten wir durch Dehydrierung des Adduktes XXIV mit SeO_2 in Essigsäure-anhydrid erhalten.

Beschreibung der Versuche

I. 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen und Maleinsäure-anhydrid

2 g 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen (VII)[9]) und 1 g Maleinsäure-anhydrid werden in einem Ölbad eine halbe Stunde lang auf 210° erhitzt. Die Schmelze erstarrt beim Abkühlen sofort kristallinisch. Man löst das gebildete Addukt (VIII) mit kaltem Methanol aus dem Reagenzglas heraus, preßt es auf Ton ab und kristallisiert aus Essigsäure-anhydrid um. Schmp. 248°.

$C_{36}H_{28}O_3$ (508)	Ber. C 85,0	H 5,5	
	Gef. » 85,0, 85,1	» 5,5, 5,5	

Dimethylester. 1 g des Adduktes VIII wird mit 150 ccm Methanol und wenigen Tropfen Schwefelsäure 24 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. In dem gleichen Maße wie das Anhydrid während der Reaktion in Lösung geht, scheidet sich der entstehende Dimethylester in seideglänzenden Nadeln ab. Er wird nach dem Erkalten abgesaugt und nach dem Trocknen aus einem Gemisch von Essigester und Methanol umkristallisiert. Schmp. 186°.

$C_{38}H_{34}O_4$ (554)	Ber. C 82,3	H 6,1	2 OCH_3 11,2
	Gef. » 82,0	» 6,2	» 11,6

Hydrierung. 0,8 g Dimethylester werden in Essigester gelöst und mit etwas Pt-dioxyd in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme der für eine Doppelbindung berechneten Menge Wasserstoff, die verhältnismäßig langsam erfolgt, wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. V. zur Trockne eingedampft.

Aus Methanol umkristallisiert, zeigt der hydrierte Dimethylester (IX) den Schmp. 168°.

$C_{38}H_{36}O_4$ (556)	Ber. C 82,0	H 6,5
	Gef. » 82,0	» 6,5

Dehydrierung zum 3,6-Di-[β,β-diphenyl-vinyl]-phthalsäure-anhydrid (X). 0,5 g Addukt VIII und 0,5 g Se-dioxyd werden in 15 ccm Essigsäure-anhydrid $3^1/_2$ Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man filtriert vom ausgeschie-

[9]) G. Wittig, H. Klein, B. 69, 2096 (1936).

denen Selen ab und engt das Lösungsmittel i. V. ein. Dabei scheidet sich das Dehydrierungsprodukt (X) bereits kristallinisch ab. Schmp. 228° (gelbe Kristalle aus Essigester).

$C_{36}H_{24}O_3$ (504)	Ber. C 85,5	H 4,8
	Gef. » 85,5, 85,5	» 4,6, 4,6

Dimethylester. Man kocht das Anhydrid (X) 24 Stunden lang mit Methanol und Schwefelsäure. Da die Veresterung zum weitaus größten Teil nur bis zur Methyl-estersäure führt, verestert man den rohen Ester mit Diäzomethan nach. Gelbe Nadeln vom Schmp. 152° (aus Methanol).

$C_{38}H_{30}O_4$ (550)	Ber. C 82,9	H 5,5
	Gef. » 83,0	» 5,4

Ozonisation. Durch eine Lösung von 0,6 g des Dehydrierungs-produktes (X) in etwa 100 ccm Essigester leitet man 4 Stunden lang einen lebhaften, etwa 3—4-proc. Ozon enthaltenden Sauerstoffstrom hindurch. Nach eineinhalb Stunden ist die gelbe Farbe des Dehydrierungs-produktes verschwunden. Der Essigester wird i. V. vollkommen verdampft. Den öligen Rückstand nimmt man in etwa 5 ccm Eisessig, dem einige Tropfen Perhydrol beigefügt sind, auf, erwärmt die Lösung eine halbe Stunde auf dem Wasserbad und läßt anschließend noch einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Man verdampft den Eisessig i. V. vollständig und nimmt das Reaktionsprodukt in wenig verd. Soda-lösung auf. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad scheidet sich das Benzophenon ölig ab, das durch wiederholtes Ausäthern abgetrennt und in üblicher Weise durch Überführung in sein Oxim charakterisiert wird. Schmp. 140° (aus Ligroin).

$C_{13}H_{11}ON$ (197)	Ber. C 79,2	H 5,6	N 7,1
	Gef. » 79,0, 79,3	» 5,7, 5,8	» 6,7

Im Gemisch mit einem Vergleichspräparat wird keine Depression des Schmp. beobachtet. Ausbeute 0,45 g.

Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit verd. HCl angesäuert und erneut mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterbleibt ein kristalliner Rückstand, der bei 230° schmilzt und die rohe Mellophansäure (XI) darstellt. Sie wird in ihren Tetramethylester überführt: Schmp. 128-9°[10]) (aus Methanol).

$C_{14}H_{14}O_6$ (310)	Ber. C 54,2	H 4,5
	Gef. » 53,8	» 4,6

Im Gemisch mit einem auf anderem Wege[5,6]) hergestellten Vergleichspräparat zeigt der Ester keine Schmelzpunkts-depression.

II. 1,1-10,10-Tetraphenyl-dekapentaen und Maleinsäure-anhydrid

0,5 g 1,1-10,10-Tetraphenyl-dekapentaen[9]) werden mit 0,2 g Maleinsäureanhydrid und 3 ccm trocknem Benzol in einem Bombenrohr 7—8 Stunden auf 120—130° erhitzt[11]). Der Rohrinhalt stellt eine braune klare Lösung vor, die i. V. zur Trockne eingedampft wird. Den Rückstand nimmt man in wenig heißem

[10]) K. Wamat, B. 58, 2773 (1925); E. Späth, H. Holter, R. Posega, B. 61, 327 (1928).

[11]) Kocht man die Komponenten 4—5 Stunden in 5 ccm Xylol unter Rückfluß, so gelangt man zu dem gleichen Addukt vom Schmp. 186°. Die Ausbeute beträgt etwa 0,35—0,4 g. Die Addition in der Schmelze gelingt wegen der leichten Zersetzlichkeit des Kohlenwasserstoffes nicht.

Essigester auf und erhält so nach längerem Stehen 0,5 g des Adduktes (XIII) vom Schmp. 183°. Beim Umlösen aus Essigester-Ligroin gewinnt man das Addukt rein. Schmp. 186—187°.

$C_{38}H_{30}O_3$ (534)	Ber. C 85,4	H 5,6
	Gef. » 85,3, 85,5	» 5,7, 5,6

Dehydrierung mit SeO_2 in Essigsäure-anhydrid. 0,8 g Addukt (XIII) werden mit der gleichen Gewichtsmenge SeO_2 in 20 ccm Essigsäure-anhydrid 4 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen schwarzen Selens kristallisiert das Dehydrierungs-produkt beim Abkühlen des Filtrats bereits aus. Den Rest gewinnt man durch Einengen der Essigsäure-anhydrid-lösung i. V. Zweimal aus Essigester umkristallisiert, zeigt die Verbindung den Schmp. 246—248° (tiefgelbe Nadeln).

$C_{38}H_{26}O_3$ (530)	Ber. C 86,0	H 4,9
	Gef. » 85,8, 85,6	» 5,0, 4,9

Den Dimethylester erhält man durch 48-stündiges Kochen des dehydrierten Adduktes (XIV) mit Methanol und Schwefelsäure bei anschließender Nachveresterung mit Diazomethan. Gelbe Blöcke vom Schmp. 178° (aus Methanol-Essigester).

$C_{40}H_{32}O_4$ (576)	Ber. C 83,3	H 5,5	OCH_3 10,9
	Gef. » 83,1, 83,1	» 5,4, 5,4	» 10,7

Ozonisation. 0,7 g dehydriertes Addukt (XIV) werden in viel Essigester suspendiert und 4 Stunden lang mit einem lebhaften 3—4-proc. Ozonstrom behandelt. Die gelbe Farbe der Lösung verschwindet im Verlauf von etwa 2 Stunden. Nach beendeter Reaktion wird die Essigester-lösung i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 4—5 ccm Eisessig aufgenommen und mit wenigen Tropfen Perhydrol versetzt. Man erwärmt den Ansatz 30 Min. auf dem Wasserbad und läßt anschließend noch einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Die weitere Aufarbeitung erfolgt auf die bei Absatz I angegebene Weise. Man erhält dabei zunächst 0,4 g Benzophenon-oxim vom Schmp. 138—139° (aus Ligroin).

$C_{13}H_{11}ON$ (197)	Ber. C 79,2	H 5,6	N 7,1
	Gef. » 79,0, 78,9	» 5,8, 5,9	» 7,2

Die soda-alkalische Lösung ergibt als Hauptprodukt Mellophansäure (XI), die als Tetramethylester isoliert und charakterisiert wurde. Schmp. 128° (aus Methanol).

$C_{14}H_{14}O_8$ (310)	Ber. C 54,2	H 4,5
	Gef. » 54,4, 54,5	» 4,6, 4,6

In den Mutterlaugen konnte mit Hilfe des Verfahrens von D. V. N. Hardy[12]) Oxalsäure als Anilid vom Schmp. 245° nachgewiesen werden.

III. 1,1-12,12-Tetraphenyl-dodeka-hexaen und Maleinsäure-anhydrid

0,5 g 1,1-12,12-Tetraphenyl-dodeka-hexaen (XV)[13]), 0,5 g Maleinsäure-anhydrid und 15 ccm trockenes Xylol werden in einem Rundkolben 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (in CO_2-Atmosphäre). Die anfangs dunkelrote Lösung hellt sich im Verlauf der Reaktion immer mehr auf, so daß sie nach 7 Stunden nur noch eine schwache Färbung aufweist. Beim Abkühlen scheidet sich das Addukt (1:1) zum größten Teil aus der Xylol-lösung kristallinisch ab.

[12]) Soc. 1936, 398.
[13]) G. Wittig, R. Wietbrock, A. 529, 165 (1937).

Es wird abgesaugt, mit etwas Essigester ausgekocht und aus Essigsäure-anhydrid umkristallisiert. Schmp. 260—261° (rechteckige Platten).

$C_{40}H_{32}O_3$ (560)	Ber. C 85,7	H 5,7
	Gef. » 85,4, 85,5	» 5,5, 5,6

Dehydrierung. Die Dehydrierung erfolgt durch 3-stündiges Kochen des Adduktes (1:1) mit der gleichen Gewichtsmenge Se-dioxyd in viel Essigsäure-anhydrid. Das Dehydrierungs-produkt (XVI) fällt nach dem Abfiltrieren des schwarzen Selens in Form von feinen, weichen, braunroten Nadeln aus. Schmp. 284° (aus Essigsäure-anhydrid).

$C_{40}H_{28}O_3$ (556)	Ber. C 86,4	H 5,0
	Gef. » 86,3, 86,3	» 5,0, 5,1

Mit Maleinsäure-anhydrid reagiert das dehydrierte Addukt auch bei längerem Erhitzen im Schmelzfluß nicht.

Beim vollständigen Verdampfen der Xylol-mutterlauge i. V. erhält man einen nahezu kristallinen Rückstand, der in Essigester aufgenommen wird, wobei ein geringer Anteil des Adduktes (1:1) vom Schmp. 260° nicht in Lösung geht. Man filtriert davon ab und versetzt die Essigester-lösung mit wenig Ligroin. Dabei erhält man das Addukt (1:2) (XVII) in Form von langgestreckten, glasklaren Kristallen vom Schmp. 243°. Im Gemisch mit dem Addukt (1:1) vom Schmp. 260—261° zeigt die neue Verbindung eine starke Schmelzpunkts-depression.

$C_{44}H_{34}O_6$ (658)	Ber. C 80,3	H 5,2
	Gef. » 80,2	» 5,6

Die Dehydrierung des Adduktes (XVII) erfolgt bei 4-stündigem Kochen in Essigsäure-anhydrid mit Se-dioxyd. Sie führt zu der Verbindung XVIII vom Schmp. 274° (gelbrote Blöcke aus viel Essigester).

$C_{44}H_{26}O_6$ (650)	Ber. C 81,2	H 4,0
	Gef. » 81,0	» 4,3

Im Gemisch mit dem Dehydrierungs-produkt (XVI) vom Schmp. 284° wird eine starke Depression beobachtet.

Der Abbau der Verbindung XVIII mit Ozon erfolgt nach der gleichen Arbeitsweise, wie sie oben bereits in anderen Fällen beschrieben wurde. Nach dem Ausäthern des Benzophenons säuert man die alkalische Lösung mit HCl an und verdampft sodann das Wasser i. V. bis zur Trockne. Das Säure-Salz-Gemisch wird mit wasserfreiem Aceton mehrmals extrahiert, die Acetonlösung i. V. abgedampft und der Rückstand mit Diazomethan verestert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man den bisher unbekannten Diphenyl-2,3,4-2′,3′,4′-hexacarbonsäure-hexamethylester (entspr. XIX) in Form von wohlausgebildeten farblosen Kristallen vom Schmp. 155—156°.

$C_{24}H_{22}O_{12}$ (502)	Ber. C 57,4	H 4,4
	Gef. » 57,3	» 4,7

Das Benzophenon wurde in der üblichen Weise als Oxim identifiziert (0,15 g)

IV. 1-Biphenylen-6-phenyl-hexatrien und Maleinsäure-anhydrid

0,3 g 1-Biphenylen-6-phenyl-hexatrien (XX)[7]) und 0,3 g Maleinsäure-anhydrid werden in 10 ccm Xylol 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt[14]). Beim Abkühlen scheiden sich etwa 0,2 g des Adduktes (XXI) kristallinisch ab. Durch

[14]) Zu dem gleichen Addukt gelangt man, wenn man die Komponenten $^1/_2$ Stunde lang in einem Reagenzglas im Ölbad auf 170° erhitzt. Das anfangs orangegelb gefärbte Gemisch ist am Ende der Operation zu einer weißen Masse erstarrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben angegeben.

Einengen der Xylol-lösung i. V. gewinnt man noch einen geringen Anteil des gleichen Adduktes.

Aus Essigsäure-anhydrid umkristallisiert, bildet die Verbindung farblose Nadeln vom Schmp. 233°.

$C_{28}H_{20}O_3$ (404)	Ber. C 83,2	H 4,9
	Gef. » 83,1, 83,0	» 5,0, 5,0

Durch 4-stündiges Kochen mit Methanol und Schwefelsäure bei anschließender Nachveresterung mit Diazomethan erhält man den Dimethylester in Form feiner, farbloser Nadeln vom Schmp. 183° (aus Methanol).

$C_{30}H_{26}O_4$ (450)	Ber. C 80,0	H 5,8
	Gef. » 79,9	» 5,8

Partielle katalytische Hydrierung. 1,5 g Dimethylester werden in 200 ccm Essigester gelöst und mit Pt-dioxyd als Katalysator hydriert. Dabei wird die für eine[15]) Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Schmp. 160° (aus Methanol).

$C_{30}H_{28}O_4$ (452)	Ber. C 79,6	H 6,2
	Gef. » 79,7, 79,8	» 6,3, 6,3

Ozonisation des Dihydro-dimethylesters (entspr. XXII). 1,2 g Dihydro-dimethylester werden in Essigester gelöst und 75 Min. lang mit einem lebhaften Ozonstrom behandelt. Die Lösung färbt sich bereits nach kurzer Zeit gelb. Nach dem Verdampfen des Essigesters i. V. bleibt ein gelbes Öl zurück, das man in 7 ccm Eisessig aufnimmt, dem 3 ccm Perhydrol zugefügt sind. Das Ganze läßt man 18—20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, verdampft den Eisessig i. V. und erwärmt anschließend den ganzen Ansatz unter Zusatz von 70 ccm einer 2 n-Soda-lösung 1 Stunde auf dem Wasserbade.

Beim Erkalten setzt sich das gebildete Fluorenon als zähes gelbes Öl auf dem Boden des Kolbens ab, das alsbald kristallinisch erstarrt (Ausbeute 0,5 g Rohprodukt). Schmp. 83° (aus Äthanol).

Mit einem Vergleichspräparat gemischt, zeigt das durch Abbau erhaltene Keton keine Depression des Schmp.

$C_{13}H_8O$ (180)	Ber. C 86,7	H 4,5
	Gef. » 86,5, 86,5	» 4,5, 4,5

Die soda-alkalische Lösung wird vorsichtig mit conc. HCl angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man eine ölige Säure, die mit Diazomethan verestert wird. Da auch der Ester keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wird er durch 5-stündiges Kochen mit Na-methylat isomerisiert. Man verestert das entstandene Umlagerungs-produkt erneut mit Diazomethan und gewinnt so die „all-*trans*"-Form des Trimethylesters der 4-Phenyl-cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäure (XXIII) vom Schmp. 113—114° (aus Methanol).

Im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft[16]) vom gleichen Schmp. tritt keine Depression ein.

Dehydrierung. 0,35 g Anhydrid (XXI) werden mit 0,1 g Se-dioxyd in 35 ccm Essigsäure-anhydrid 6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Selen und dem Einengen des Filtrats i. V. bleibt das dehydrierte Anhydrid größtenteils kristallinisch zurück.

---

[15]) Dagegen wird bei der katalytischen Hydrierung des Adduktes aus 1,6-Diphenyl-hexatrien und Maleinsäure-anhydrid stets die für zwei Doppelbindungen berechnete Menge an Wasserstoff aufgenommen. (H. Vossmann, Dipl.-Arbeit, Köln 1949).

[16]) M. Schumacher, Diss. Köln 1948.

Gelbe Nadeln vom Schmp. 245° (aus Essigsäure-anhydrid).

$C_{28}H_{16}O_3$ (400)	Ber. C 84,0	H 4,0
	Gef. » 83,8, 83,8	» 4,1, 4,1

Ozonisation des Anhydrides. Man leitet durch eine Suspension von 1 g Anhydrid in Essigester 2 Stunden lang einen lebhaften Ozonstrom hindurch. Dabei geht das Anhydrid allmählich in Lösung, und die anfangs gelbe Farbe verschwindet vollständig. Nach dem Abdestillieren des Essigesters i. V. erfolgt die Aufarbeitung nach der S. 189 gegebenen Vorschrift.

Nach der Abtrennung des Fluorenons wird die soda-alkalische Lösung angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Das Anhydrid der 4-Phenyl-benzol-1,2,3-tricarbonsäure (XXV) bleibt nach dem Verdampfen des Äthers zunächst als Öl zurück, erstarrt aber beim Anreiben mit wenig Essigester. Schmp. 215° (aus Essigester).

$C_{15}H_{18}O_5$ (268)	Ber. C 67,2	H 3,0
	Gef. » 66,9	» 2,9

Mit einem Vergleichspräparat anderer Herkunft[16]) vom gleichen Schmp. gemischt, zeigt die Verbindung keine Depression.

Über eine dimere Butadien-1-carbonsäure[1])

Von *Kurt Alder* und *Wilhelm Vogt*

Im Zuge unserer Untersuchungen über die Dien-Synthese der Butadien-1-carbonsäure[2]) haben wir eine kristallisierte dimere Form dieser Säure beobachtet. Wir haben später gefunden, daß die gleiche dimere Säure neben öligen Anteilen beim Erhitzen des Monomeren in der Schmelze oder in Lösung gebildet wird.

Für die Formulierung des Dimeren ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten selbst dann noch, wenn der Vorgang der Dimerisation in Analogie zur derjenigen des Cyclopentadiens[3]), $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadiens[4]), der α,β-ungesättigten Aldehyde und Ketone[5]) als Dien-Synthese zu formulieren ist.

Je nachdem, ob die Doppelbindung von (I) in α,β- oder diejenige in γ,δ-Stellung als philodiene Gruppe fungiert, kann die Dimerisation in zwei Richtungen, A und B, verlaufen, innerhalb deren wiederum — wegen der Unsymmetrie der beiden Partner — je zwei Möglichkeiten, 1 und 2, denkbar erscheinen.

---

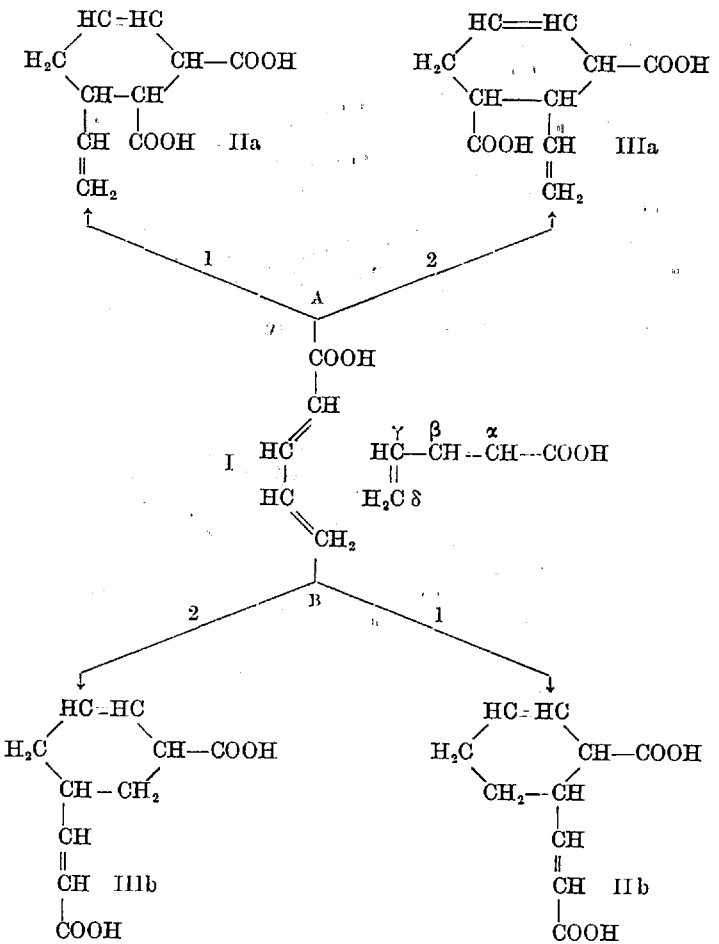
[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXVI. Mitt. — XXV. Mitt. A. **570**, 178 (1950).

[2]) K. Alder, M. Schumacher und O. Wolff, A. **564**, 79 (1949).

[3]) Vgl. die Zusammenfassung K. Alder, G. Stein, Ang. Chem. **47**, 837 (1934).

[4]) K. Alder, G. Stein, A. **496**, 197 (1932).

[5]) K. Alder, H. Offermanns, E. Rüden, B. **74**, 926 (1941).



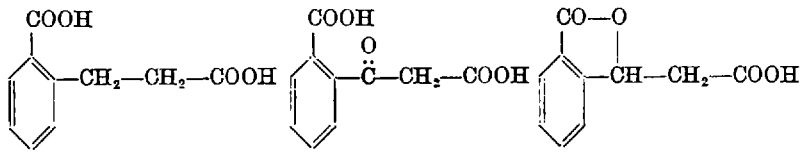
Die Titration der dimeren Säure läßt erkennen, daß es sich dabei um eine einbasische Säure handelt. Die naheliegende Annahme, eine Carboxyl-gruppe sei durch Wechselwirkung mit einer Doppelbindung unter Lacton-bildung verbraucht, wird im folgenden bewiesen werden. Je nachdem ob bei dieser Lactonisierung die cyclische oder die offenkettige Doppelbindung erfaßt und je nachdem ob dabei γ- oder δ-Lactone gebildet werden, ergeben sich eine große Schar von weiteren Varianten der 4 Grundformeln (IIa, IIIa, IIb und IIIb). Ihre Zahl vervielfacht sich schließlich noch, wenn man die sterischen Verhältnisse in die Berechnung einbezieht und berücksichtigt, daß ein Teil der als möglich zu erwartenden Dimeren 2, ein anderer 3 Asymmetriezentren besitzt.

Angesichts dieser vielen formal denkbaren Typen von Dimeren erscheint es bemerkenswert, daß die Bildung nur eines von ihnen offenbar vor den anderen soweit bevorzugt ist, daß es als bisher einziges kristallin isoliert werden konnte.

Seine Menge macht bei unserer Arbeitsweise mindestens die Hälfte des eingesetzten Monomeren aus. Von ihm allein wird im kommenden die Rede sein[6]).

Die Konstitution der dimeren Butadien-1-carbonsäure ließ sich durch die folgenden Beobachtungen festlegen.

Ihre Dehydrierung mit Brom nach Willstätter-Einhorn ergibt die bekannte Hydrozimt-o-carbonsäure (IV).



IV V VI

Die kurze Einwirkung von conc. Schwefelsäure[7]) führt zum Lacton der [β-Oxy-hydrozimt]-o-carbonsäure (VI). Auch dieses Abbauprodukt konnte mit einem bekannten Vergleichspräparat identifiziert werden. Wir stellten es dar durch elektrolytische Reduktion[8]) der Acetophenon-o,ω-dicarbonsäure (V), die ihrerseits durch Einwirkung von Alkali auf Phthalyl-essigsäure[9]) zu erhalten ist.

Beide Befunde lassen keinen Zweifel daran, daß die Dimerisation der Butadien-1-carbonsäure nach dem Schema B 1 verläuft und zum Typus II b führt. Darüber hinaus gibt die Bildung des Lactons einen Hinweis darauf, in welcher Richtung die zusätzliche Lactonisierung stattgefunden hat: Die dimere Butadien-1-carbonsäure besitzt die Konstitution VII.

---

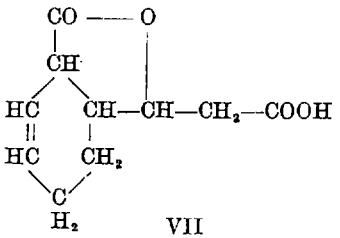
[6]) Die öligen Anteile sind, wie aus den Angaben des Versuchsteiles hervorgeht, Gemische, die zum Teil noch das kristalline Dimere enthalten. Die Untersuchung konnte vorerst aus Mangel an Mitteln noch nicht weitergeführt werden. Ihre Bearbeitung soll zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

[7]) Diese Reaktion ergibt neben der Lactonsäure (VI) eine Hydrindon-carbonsäure, die mit keiner der beiden bekannten (Hydrindon-(1)-carbonsäure-(2), H. G. Crabtree, R. Robinson, M. R. Turner, Soc. **1918**, 879; Hydrindon-(1)-carbonsäure-(3), E. A. Speight, A. Stevenson, J. F. Thorpe, Soc. **1924**, 2185) übereinstimmt. Über Ringschlüsse dieser Art, die mit den gleichen Mitteln erzielt werden, vgl. auch E. A. Speight, A. Stevenson, J. F. Thorpe, l. c.

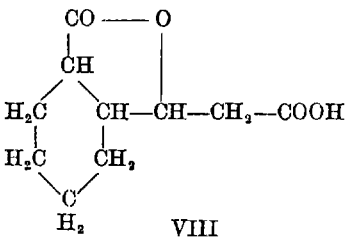
[8]) R. Roth, B. **47**, 1998 (1914).

[9]) S. Gabriel, A. Michael, B. **10**. 1552 (1877); S. Gabriel, B. **17**, 2522 (1884); S. Gabriel, A. Neumann, B. **26**, 952 (1893).

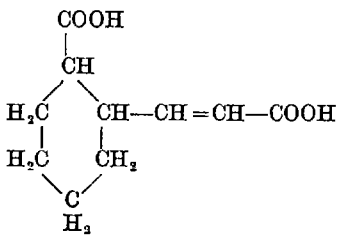
Diese Formulierung erfährt durch die im folgenden mitgeteilten Abwandlungen des Dimeren weitere Begründungen.



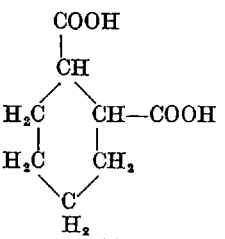
VII



VIII



IX



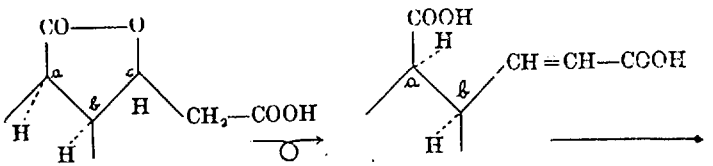
X

Bei der katalytischen Hydrierung des Dimeren (VII) wird nur die für 1 Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das dabei gebildete gesättigte Lacton (VIII) liefert bei der Behandlung mit Alkali die Hexahydro-zimt-o-carbonsäure (IX), die bei der Oxydation mit K-permanganat in die *trans*-Hexahydro-phthalsäure (X) übergeht.

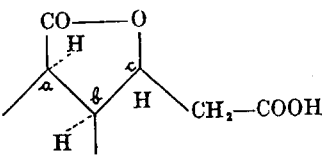
Es bedarf keiner näheren Erläuterung, daß auch dieses Ergebnis nur mit dem Schema B 1 der Dimerisation vereinbar ist und daß es — darüber hinaus — eine Lactonisierung von IIb nach der cyclischen Doppelbindung mit Sicherheit ausschließt.

Ob freilich der mit der Seitenkette erfolgende Ringschluß zu einem γ- oder zu einem δ-Lacton führt, kann aus dieser Beobachtungsreihe direkt nicht gefolgert werden, da das hydrierte Lacton (VIII) unbekannt ist. Daß es sich indessen um den γ-Typus handelt, ist unabhängig von der oben beschriebenen Bildung des [β-Oxyhydrozimt]-o-carbonsäure-lactons (VI) — im Einklang mit allgemeinen Erfahrungen — auch aus anderen Argumenten zu entnehmen: Es ist bekannt, daß sich die Addenden von Typus X^- H^+ an α,β-ungesättigte Säuren derart anlagern, daß das Proton von dem zur Carboxyl-gruppe α-ständigen C-Atom aufgenommen wird; daher ist kaum daran zu zweifeln, daß sich der Übergang IIb → VII im gleichen Sinne vollzieht, d. h. im Dimeren VII und seinem Hydrierungsprodukt VIII liegen γ-Lactone vor.

Es steht zu dieser Erkenntnis nicht im Widerspruch, daß die mit Hilfe von verd. Schwefelsäure vollzogene, rückläufige Lactonisierung der Hexahydro-zimt-o-carbonsäure (IX) nicht zum Lacton VIII zurückführt, vielmehr eine damit isomere Lactonsäure ergibt. Auch das neue Lacton besitzt γ-Struktur. Dafür sprechen die gleichen Argumente, die soeben für die Struktur von VII und VIII geltend gemacht worden sind[10]). Daraus darf geschlossen werden, daß die aus IX gebildete Lacton-säure mit der Lacton-säure VIII stereoisomer ist. Über die Art dieser Stereoisomerie läßt sich die folgende Aussage machen.



VII und VIII IX



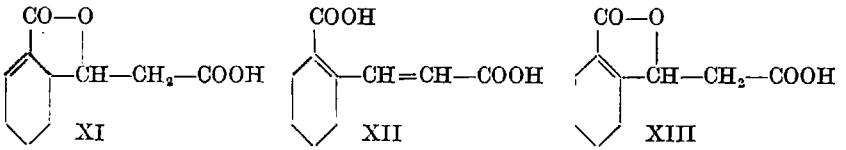
VIIIa

Da unsere Hexahydro-zimt-o-carbonsäure (IX) bei der Oxydation *trans*-Hexahydro-phthalsäure gibt, hat sie ebenso wie das daraus bei der Behandlung mit Schwefelsäure entstehende Lacton (VIIIa) *trans*-Konfiguration an den Ringverknüpfungsstellen C_a und C_b. Das durch Hydrierung aus dem Dimeren gebildete gesättigte Lacton (VIII) gehört mithin der *cis*-Reihe an, und das gleiche gilt für das Dimere VII selbst. Bei der Einwirkung von Alkali auf die Lacton-säure VIII hat an C_a ein Konfigurationswechsel stattgefunden[11]).

Auch die Umwandlungen, die das ungesättigte Dimere (VII) bei der Einwirkung von Alkali erleidet, erwiesen sich als aufschlußreich. Bei kurzer Einwirkung erfolgt eine Isomerisierung, die nach bekannten Erfahrungen kaum anders zu interpretieren ist als durch eine Wanderung der Doppelbindung in die Konjugation zur Carboxyl-gruppe (XI).

[10]) Für diesen speziellen Fall der Entstehung eines γ-Lactons aus IX läßt sich insbesondere auch der analoge Verlauf der Lactonisierung von Zimt-o-carbonsäure geltend machen.

[11]) Durch den Lacton-ringschluß wird C_c zum dritten Asymmetriezentrum. Über seine Konfiguration ist bei dem heutigen Stand der Untersuchung ebensowenig eine Aussage zu machen wie über die räumliche Anordnung an der Doppelbindung in IX.



Wird die Einwirkung von Alkali auf das Dimere auf längere Zeit ausgedehnt, so geht die Isomerisation über die Stufe des Lactones (XI) hinaus und führt schließlich zu einer Dien-dicarbonsäure (XII), bei der die konjugierte Anordnung von Doppelbindungen und Carboxyl-gruppen ihr Höchstmaß erreicht hat. Alle mit den beiden Isomerisations-produkten des Dimeren ausgeführten Umsetzungen sind mit den Strukturen XI und XII im besten Einklange. So liefert das ungesättigte Lacton (XI) bei der katalytischen Hydrierung das gleiche *cis*-Lacton (VIII), das auch aus dem Dimeren VII erhalten wird, und die Hydrierung der Dien-dicarbonsäure führt zur *trans*-Cyclohexan-1-propion-2-carbonsäure. Auch die Dien-dicarbonsäure (XII) neigt stark — schon beim Erhitzen, besser bei der Behandlung mit verd. Schwefelsäure — zur Bildung eines mit dem Dimeren (VII) isomeren Lactones (XIII).

Die Dimerisation der Butadien-1-carbonsäure, soweit sie zu dem festen Dimeren führt, fügt sich in allen Einzelheiten zwanglos in das System der Dien-Synthese ein. Ob sich im Philodien die 1,4-Addition an der α,β- oder an der γ,δ-ständigen Doppelbindung abspielen werde, war nach den vorliegenden Erfahrungen[12]) nicht vorauszusehen und konnte nur durch den Versuch ermittelt werden. Nachdem jetzt die Zentren der Addition im Philodien festliegen, ist der Verlauf der Anlagerung, die strukturell zur *ortho*- und sterisch zur *cis*-Form führt, der gleiche, wie er früher wiederholt festgelegt wurde, z. B. bei der Dien-Synthese der Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure[13]) oder derjenigen von 1-Phenyl-butadien mit Acrolein und Acrylsäure[14]).

[12]) Vgl. insbesondere die wesentlich undurchsichtiger verlaufende Dimerisation des Sorbinsäure-methylesters, bei der aus einem Dimeren-gemisch komplizierter Zusammensetzung nur kleine Anteile in definierter Form isoliert werden konnten. Einer von ihnen läßt darauf schließen, daß sich — abweichend von unseren Beobachtungen — die Dien-Synthese eines Estermoleküls an der α,β-ständigen Doppelbindung eines zweiten abgespielt hat (E. H. Farmer und C. R. Morrison-Jones, Soc. 1940, 1339). In neueren Untersuchungen (D. H. Wheeler, Am. 70, 3467 (1948)) wird daneben auch die 1,4-Addition mit der γ,δ-ständigen Doppelbindung des Sorbin-esters für möglich gehalten (vgl. hierzu auch die S. 230 folgende Arbeit K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff über die Dien-Synthese der Sorbinsäure mit der Acrylsäure). — Die Entstehung von Äthylbenzol bei der Decarboxylierung des Ba-salzes der Butadien-1-carbonsäure (O. Doebner, B. 35, 2130 (1902); R. Kuhn und A. Deutsch, B. 65, 43 (1932)) läßt zwar auf eine Dimerisation der Butadien-1-carbonsäure nach dem Schema der Dien-Synthese schließen, gestattet jedoch keinen Einblick in den Verlauf im einzelnen.

[13]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, l. c.

[14]) K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, A. 565, 135 (1949).

Beschreibung der Versuche

Darstellung der Butadien-1-carbonsäure[15])

Man löst 52 g Malonsäure unter leichtem Erwärmen in 100 ccm Pyridin, versetzt die Lösung mit etwa 0,5 g Methylenblau und gießt durch einen aufgesetzten Rückflußkühler unter Umschütteln 60 ccm Acrolein zu. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei stark und entwickelt nach kurzer Zeit Kohlendioxyd. Es wird eine Stunde im Wasserbade auf 80°, zuletzt kurz bis auf 100° erhitzt, danach gekühlt und in ein Gemisch von Eis und 100 ccm conc. Schwefelsäure eingetragen, das mit etwa $^1/_4$ l Chloroform unterschichtet ist. Nach dem Durchschütteln der Mischung trennt man die Chloroformschicht ab, extrahiert die wäßrige Phase noch dreimal mit insgesamt $^1/_2$ l Chloroform und trocknet die vereinigten Chloroformauszüge scharf mit Ca-chlorid, wobei man die Lösung noch mit einer geringen Menge Methylenblau versetzt. Das Chloroform wird unter leicht vermindertem Druck abdestilliert, das Konzentrat mit etwa 2 g Hydrochinon versetzt und auf dem siedenden Wasserbade i. V. von Chloroform-resten befreit. Erst wenn volles Wasserstrahl-Vakuum erreicht ist, wechselt man das Wasserbad gegen ein Ölbad aus und destilliert die Butadien-1-carbonsäure in einen Schwertaufsatz hinein. Sdp. 102—103°/12 mm. Sie erstarrt sofort zu einer farblosen kristallinen Masse, die in rohem Zustande bei 68—70° und nach dem Umkristallisieren aus Benzin bei 72° schmilzt. Ausbeute 22 g.

Dimerisation der Butadien-1-carbonsäure

31 g Butadien-1-carbonsäure, 2 Proc. Methylenblau und 2 Proc. Hydrochinon werden mit 155 g Xylol bis zur Auflösung der Butadien-1-carbonsäure unter Umschütteln erwärmt. Danach erhitzt man den Ansatz 24 Stunden im Ölbad unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird mit heißer Sodalösung extrahiert, die Sodalösung vom Xylol getrennt, angesäuert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Na-sulfat engt man sie bis zur Kristallisation ein. Auf diese Weise erhält man den festen Anteil des Dimeren (VII) in einer Ausbeute von 40 Proc. Nach oftmaligem Umkristallisieren aus Essigester liegt der Schmp. bei 147°. Da jedoch die Reinigungsoperationen eine große Ausbeute-Verminderung verursachen, wurden zu den Versuchen meist Fraktionen mit einem Schmp. von 142—144° verwendet.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196)	Ber. C 61,2	H 6,1	Äquival.	196
	Gef. » 61,0, 61,2	» 6,4, 6,4	»	194

Neben dem festen Anteil fällt aus den Mutterlaugen in gleichfalls etwa 40-proc. Ausbeute ein Öl an. Der Rest des eingesetzten Ausgangsmaterials ist in Polymerisat übergegangen, das teils beim Ausziehen der Reaktionslösung mit Sodalösung zurückbleibt, teils beim Ansäuern der sodaalkalischen Flüssigkeit als dunkle klebrige Masse ausfällt.

Eine Verminderung der Reaktionszeit auf 6 Stunden erniedrigt die Ausbeute an Kristallisat auf 9 Proc.

Der mit Diazomethan hergestellte Methylester des Dimeren ist ölig.

A. Bearbeitung des kristallinen Anteils

1. *Dehydrierung zur Hydrozimt-o-carbonsäure* (IV)

2 g des kristallinen Dimeren werden mit 3,3 g Brom nach der Methode von R. Willstätter und A. Einhorn[16]) durch 2 Stunden langes Erhitzen auf 200° im Einschlußrohr dehydriert. Den dunkelbraunen harzigen Rohrinhalt nimmt

[15]) Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Vorschrift von O. Doebner, B. 35, 1137 (1902); vgl. auch K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff l. c.

[16]) A. 280, 92 (1894).

man in Sodalösung auf, filtriert die Lösung und erwärmt sie zur Entbromung 1 Stunde lang auf dem Wasserbade mit einigen Gramm Na-amalgam. Danach wird die Reaktionsflüssigkeit unter Eiskühlung und mechanischem Rühren bis zur Sättigung mit einer 5-proc. K-permanganat-lösung versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Man gewinnt so neben öligen Anteilen 0,6 g eines kristallinen Rohproduktes (Schmp. etwa 125°), das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester in Form von kleinen Tafeln erhalten wird, die bei 165—166° schmelzen. Im Gemisch mit einem Präparat von Hydrozimt-o-carbonsäure anderer Herkunft[17]) (Schmp. 165—166°) tritt keine Depression ein.

$C_{10}H_{10}O_4$ (194) Ber. C 61,9 H 5,2
Gef. » 62,0 » 5,3

2. *Dehydrierung zum [β-Oxy-hydrozimt]-o-carbonsäure-lacton* (VI)

Proben der dimeren Butadien-1-carbonsäure von etwa 0,5 g werden jeweils mit der 10-fachen Menge conc. Schwefelsäure im Reagensglas über freier Flamme 2—3 Minuten erhitzt, wobei SO_2-Entwicklung eintritt. Die Ansätze werden danach schnell gekühlt und gemeinsam in Eis eingegossen. Durch mehrmaliges Ausäthern der schwefelsauren Flüssigkeit und Aufarbeitung der ätherischen Lösung gewinnt man ein braunes Öl, aus dem sich im Verlauf von einigen Stunden ein kristalliner Anteil ausscheidet. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester läßt er sich durch mechanisches Auslesen in zwei annähernd gleiche Anteile zerlegen. Der eine, aus länglichen Prismen bestehende, schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 152°. Er erweist sich bei der Mischprobe als identisch mit einem Präparat von [β-Oxy-hydrozimt]-o-carbonsäure-lacton, das auf dem Wege über Phthalyl-essigsäure[18]) nach der Vorschrift von R. Roth[19]) gewonnen wurde.

$C_{10}H_8O_4$ (192) Ber. C 62,5 H 4,2
Gef. » 62,5, 62,5 » 4,3, 4,2

Der andere Teil kristallisiert aus Essigester in Büscheln von mikroskopisch feinen Nadeln, die in reinem Zustande bei 222—223° schmelzen. In dieser Substanz liegt offenbar eine bisher nicht bekannte Hydrindon-carbonsäure vor.

$C_{10}H_8O_3$ (176) Ber. C 68,1 H 4,5
Gef. » 68,0, 67,9 » 4,7, 4,7

Ihr Semicarbazon zersetzt sich, ohne vorher zu schmelzen, bei etwa 285° unter Schwarzfärbung. Es ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Durch Umsetzen der Säure mit Diazomethan erhält man einen Methylester, der in noch unreinem Zustande bei 102° schmilzt. Er liefert mit methylalkoholischer Semicarbazid-acetat-lösung ein Semicarbazon, das nach dem Umkristallisieren aus Amylacetat feine Spieße bildet. Bei 245° beginnt es, sich unter Dunkelfärbung zu verändern, um sich erst bei 259° unter Aufschäumen zu zersetzen.

$C_{12}H_{13}O_3N_3$ (247) Ber. C 58,3 H 5,3
Gef. » 58,4, 58,3 » 5,4, 5,3

3. *Hydrierung der dimeren Butadien-1-carbonsäure*

2 g der dimeren Butadien-1-carbonsäure nehmen bei der Hydrierung mit Pt-dioxyd in Essigester-lösung im Laufe von 2 Stunden die für eine Doppelbindung

[17]) Dargestellt durch Oxydation von 1,2-Dihydro-naphthalin mit K-permanganat nach der Vorschrift von F. Strauß und L. Lemmel, B. **46**, 239 (1913).

[18]) S. Gabriel, A. Michael, B. **10**, 1552 (1877); S. Gabriel, B. **17**, 2522 (1884); S. Gabriel, A. Neumann, B. **26**, 952 (1893).

[19]) B. **47**, 1597 (1914).

berechnete Menge Wasserstoff auf. Das dabei entstandene *cis*-Cyclohexan-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton (VIII) kristallisiert aus Essigester in Nadeln und schmilzt rein bei 128°.

Es ist gegen kalte sodaalkalische K-permanganat-lösung beständig.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber. C 60,6	H 7,1	Äquival. 198
	Gef. » 61,0, 61,0	» 7,0, 7,0	» 197

Wir haben durch Messung der Hydriergeschwindigkeit versucht, festzustellen, ob eine nicht ganz einheitliche Fraktion der dimeren Butadien-carbonsäure vom Schmp. 143° aus einem Gemisch von Isomeren mit verschiedener Lage der Doppelbindung besteht, wobei wir nach allgemeinen Erfahrungen von der Voraussetzung ausgingen, daß sich die Verbindungen der Cyclohexenreihe mit einer zur Carboxylgruppe β,γ-ständigen Doppelbindung leichter als solche mit einer α,β-ständigen oder einer von der Carboxyl- und der Propionsäure-gruppe flankierten hydrieren lassen. Die Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme blieb jedoch bis zum Ende der Hydrierung im wesentlichen konstant.

Der mit Diazomethan hergestellte Methylester von VIII ist ölig.

trans-Cyclohexan-2-acryl-1-carbonsäure (IX)

1 g der hydrierten Lactonsäure (VIII) wird mit 5 ccm 40-proc. Kalilauge unter Rückfluß 8 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Durch Ansäuern mit Salzsäure und Ausäthern gewinnt man die Dicarbonsäure IX, die in rohem Zustande bei etwa 165°, nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 180° schmilzt.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber. C 60,6	H 7,1	Äquival. 99,0
	Gef. » 61,1	» 7,0	» 102,5

Oxydation von IX *zur trans-Hexahydro-o-phthalsäure* (X)

Eine Probe der Säure IX wird in Sodalösung aufgelöst und unter Eiskühlung und mechanischem Rühren so lange tropfenweise mit 5-proc. K-permanganatlösung versetzt, bis die Violettfärbung 1 Stunde lang bestehen bleibt. Die Aufarbeitung ergibt *trans*-Hexahydro-o-phthalsäure. Schmp. und Mischprobe mit einem Vergleichspräparat[20]) 219—220°.

$C_8H_{12}O_4$ (172)	Ber. C 55,8	H 7,0	
	Gef. » 55,8, 55,8	» 7,0, 7,1	

Lactonisierung der trans-Cyclohexan-2-acryl-1-carbonsäure

Eine Probe der Säure wird in etwa der 50-fachen Menge 10-proc. Schwefelsäure gelöst und die Lösung 3 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Durch Ausäthern der erkalteten Lösung gewinnt man das *trans*-Cyclohexan-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton (VIIIa) in Form von kleinen Rhomben. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester schmilzt es bei 119° und gibt im Gemisch mit dem *cis*-Cyclohexan-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton (VIII) eine Depression auf etwa 96°.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber. C 60,6	H 7,1	Äquival. 198
	Gef. » 60,7, 60,7	» 7,1, 7,1	» 201

4. *Einwirkung von Alkali auf die dimere Butadien-1-carbonsäure*

a) Bei kurzer Reaktionsdauer. 1 g der dimeren Säure wird mit der 5-fachen Menge 40-proc. Kalilauge $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Durch

[20]) O. Diels und K. Alder, A. **460**, 115 (1928).

Ansäuern und Ausäthern gewinnt man daraus das Δ^6-Cyclohexen-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton (XI) in flachen Formen. Es schmilzt in rohem Zustande bei 133° und nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 136°. Das Gemisch mit dem Ausgangsmaterial (Schmp. 147°) schmilzt bei etwa 110°.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196)	Ber. C 61,2	H 6,1	Äquival.	196
	Gef. » 60,9	» 6,5	»	212

Zur katalytischen Hydrierung des Δ^6-Cyclohexen-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lactons mit Pt-dioxyd in Eisessig benötigt man für 0,2 g Substanz einige Stunden. Die Aufarbeitung ergibt *cis*-Cyclohexan-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton in Form von Nadeln, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 126° schmelzen und im Gemisch mit dem Hydrierungsprodukt der dimeren Butadien-carbonsäure (Schmp. 128°, s. S. 198) keine Depression zeigen.

b) Bei längerer Einwirkung. 1 g der dimeren Butadien-1-carbonsäure wird mit der 5-fachen Menge 40-proc. Kalilauge 20 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Ansäuern unter Kühlung durch Zusatz von Eisstücken fallen sofort 0,7 g eines feinkristallinen Pulvers aus, das man absaugt und nach dem Trocknen aus Essigester umkristallisiert. Die auf diese Weise entstandene Δ^1-Cyclohexen-2-acryl-1-carbonsäure (XII) kristallisiert in glänzenden Nadeln, die (wegen der eintretenden Lactonisierung) unscharf bei 158—163° schmelzen. Bei mehrmaligem Umkristallisieren fällt der Schmp. oftmals ab, desgleichen beim Trocknen in der Pistole und beim Erhitzen über den Schmp. Bei der Titration ergab sich ein Äquival. von 100; ber. 98.

Die Lactonisierung der Dicarbonsäure (XII) führt man am besten durch 15 Minuten langes Kochen der Säure in einer zur Lösung ausreichenden Menge 10-proc. Schwefelsäure durch. Bei der Aufarbeitung erhält man das Δ^1-Cyclohexen-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton (XIII) in Form von Prismen, die bei 114—115° schmelzen. Im Gemisch mit der Lactonsäure XI vom Schmp. 136° ergeben sie eine Erniedrigung auf etwa 103°, das Gemisch mit der dimeren Butadien-1-carbonsäure (Schmp. 147°) zeigt eine Depression auf etwa 97°. Gegen K-permanganat ist die Substanz ungesättigt; bei einem Versuch, sie mit Pt-dioxyd in Eisessig zu hydrieren, nahm sie unter den von uns eingehaltenen Bedingungen (Raumtemperaturen und Normaldruck) im Laufe von 3 Tagen keinen Wasserstoff auf.

Katalytische Hydrierung der Δ^1-Cyclohexen-2-acryl-1-carbonsäure

Die katalytische Hydrierung der doppelt ungesättigten Säure (XII) mit Pt-dioxyd in Essigesterlösung verläuft außerordentlich langsam und unvollkommen. Nach 3-tägigem Schütteln in einer Wasserstoff-atmosphäre waren 0,5 g der Substanz noch nicht vollständig hydriert. Die Aufarbeitung ergab 150 mg eines in kleinen Aggregaten kristallisierenden Stoffes, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther bei 157° schmolz, gegen K-permanganat ungesättigt war und sich bei 3 Stunden langem Kochen mit 10-proc. Schwefelsäure nicht veränderte.

Der bei der Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes verbleibende ölige Anteil wurde durch 15 Minuten langes Erhitzen mit Thionylchlorid in das Säure-chlorid, und letzteres in ätherischer Lösung ins Anilid umgewandelt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methanol konnte eine geringe Menge eines in Büscheln mikroskopisch feiner Nadeln kristallisierenden Stoffes gewonnen werden, der bei 212° schmolz und bei der Mischprobe mit einem Präparat von trans-Cyclohexan-2-propion-1-carbonsäure-dianilid (Schmp. 212°)[21]) identisch war.

[21]) W. Hückel, A. 441, 17 (1925); A. Windaus, W. Hückel und G. Reverey, B. 56, 95 (1923).

B. Bearbeitung des öligen Anteils

Die *Titration* des bei der Dimerisation der Butadien-1-carbonsäure entstandenen öligen Anteils ergab eine zwischen 1 und 2 liegende Basizität. Nach dem Ergebnis liegen etwa 75 Proc. als Monocarbonsäure, 25 Proc. als Dicarbonsäure vor.

Dehydrierung mit conc. Schwefelsäure. In derselben Weise, wie es beim kristallinen Anteil beschrieben ist, werden Proben des öligen Anteils durch Erhitzen mit conc. Schwefelsäure dehydriert. Dabei entsteht als einziges festes Produkt die bereits beschriebene, in feinen Nadeln kristallisierende Hydrindon-carbonsäure vom Schmp. 221°. Die Identität wurde durch die Mischprobe sichergestellt.

Katalytische Hydrierung. 9 g Öl nehmen in Eisessig-lösung bei der Hydrierung mit Pt-dioxyd im Laufe einer Woche etwa 1200 ccm Wasserstoff auf. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs i. V. bleibt ein braunes Öl zurück, aus dem sich gewöhnlich erst nach einigen Wochen Kristallnadeln in einer Menge von 0,5 g ausscheiden. Sie schmelzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 127° und erweisen sich als identisch mit dem oben S. 198 beschriebenen cis-Cyclohexan-2-[β-oxy-propion]-1-carbonsäure-lacton (Schmp. 128°).

Zur *Hydrolyse* des hydrierten Öls werden 5 g mit der 5-fachen Menge 40-proc. Kalilauge 24 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach verdünnt man die alkalische Lösung mit Wasser und schließt sofort eine Oxydation mit einer 5-proc. K-permanganat-lösung an. Dabei werden insgesamt 15 g K-permangat verbraucht. Die Aufarbeitung ergibt in einer Ausbeute von etwa 10 Proc. des eingesetzten Öls trans-Hexahydro-phthalsäure vom Schmp. 218—220°.

Das daneben gebildete gelbe Öl wurde mit Essigsäure-anhydrid gekocht, ohne daß dabei vorerst ein definiertes Produkt erhalten werden konnte.

Fraktionierung des Methylesters. 12 g des öligen Dimeren werden mit Diazomethan verestert und der Destillation i. V. unterworfen. Dabei werden die beiden folgenden Fraktionen erhalten:

I. 175—190°/12 mm 2,3 g
II. 190—210°/12 mm 6,5 g

Aus Fraktion I erhält man durch 2-stündige Verseifung mit der 5-fachen Menge 40-proc. Kalilauge 0,2 g der in Nadeln anfallenden Δ^1-Cyclohexen-2-acryl-1-carbonsäure vom Schmp. 158—163°. Daneben lassen sich 0,2 g eines schwerlöslichen, in Prismen kristallisierenden Stoffes isolieren, der nach dem Umkristallisieren aus Amylacetat bei 211° schmilzt. Er verändert sich beim Erhitzen über den Schmp. nicht. Bei seiner katalytischen Hydrierung mit Pt-dioxyd in Eisessig geht er in einen Stoff vom Schmp. 188° über, der mit trans-Cyclohexan-2-acryl-1-carbonsäure (Schmp. 180°, s. S. 198) gemischt eine Depression auf etwa 155° zeigt. Seine Untersuchung steht noch aus.

Die bei der Destillation des Methylesters gewonnene Fraktion II gibt durch 2 Stunden langes Verseifen mit 40-proc. Kalilauge insgesamt 0,9 g der in Nadeln kristallisierenden Δ^1-Cyclohexen-2-acryl-1-carbonsäure.

Dien-Synthesen[1]) arylierter Diene[2])

Die Dimerisation von β-Phenyl-butadien

Zur Kenntnis der Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden

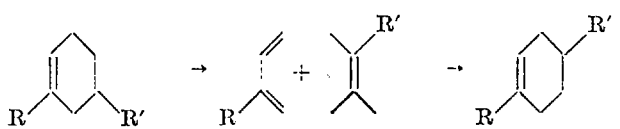
Von *Kurt Alder* und *Joseph Haydn*

Übersicht:

I. β-Phenyl-butadien und 1. Acrylsäure, 2. Acrolein, 3. Propiolsäure.
II. Die Dimerisation des β-Phenyl-butadiens.
III. β-Phenyl-butadien und Styrol.
IV. Dien-Synthesen mit 2,3-Diphenyl-butadien.
V. Dien-Synthesen mit 1,2,4-Triphenyl- und 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien.

I. Dien-Synthesen mit β-Phenyl-butadien

Über die Dien-Synthese von β-substituierten Dienen (I) mit unsymmetrischen Addenden (II) liegen bislang nur die Erfahrungen beim Isopren[3]) und bei einigen β-Alkoxy-butadienen vor, wo die oft bis zur fast totalen Selektivität nachgewiesene Entstehung von para-Typen (III) und das Ausbleiben der meta-Formen (IV) den Reaktionsverlauf charakterisieren:



IV I II III

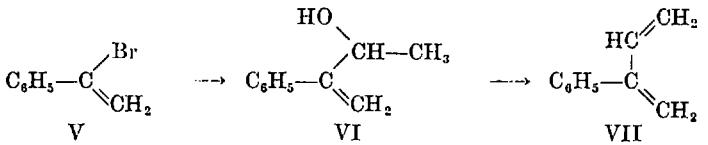
Es erschien von Interesse, dieses Schema durch Variation der Substituenten R und R' sowie durch den Übergang von der Doppel- zur Dreifach-bindung im Philodien auf seine Gültigkeit hin zu überprüfen. Über die Ergebnisse dieser Bemühungen berichten die Absätze I, II und III der vorliegenden Untersuchung.

Unser erster Schritt war darauf gerichtet, die Beobachtungen auf den Fall des β-Phenyl-butadiens (I, R = C_6H_5) auszudehnen. Die experimentelle Voraussetzung dafür bildet eine präparativ befriedigende Darstellung des Kohlenwasserstoffes (VII). Wir fanden sie in der Umsetzung einer Grignard-verbindung aus α-Bromstyrol (V) mit Acetaldehyd. Das dabei zunächst gebildete „Methyl-α-styryl-carbinol" (VI) wird zweckmäßig in das Chlorid überführt und darauf einer HCl-Abspaltung mit Pyridin unterworfen.

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese. XXVII. Mitt. — XXVI. Mitt. A. **570**, 190 (1950).

[2]) Vgl. auch die nachfolgende Arbeit A. **570**, 214 (1950).

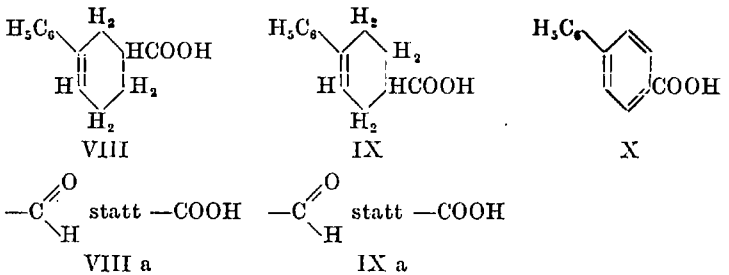
[3]) K. Alder, W. Vogt, A. **564**, 109 (1949).



V VI VII

Der nach diesem und einem zweiten inzwischen bekanntgewordenen[4]) Verfahren in größeren Quantitäten zugängliche Kohlenwasserstoff fand für unsere im folgenden beschriebenen Versuche Verwendung.

β-*Phenyl-butadien und Acrylsäure.* Die Addition der Komponenten in siedendem Toluol führt in einer Ausbeute von 65—75% zu einem einheitlichen Addukt, dem die Konstitution einer 4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (IX) zukommt. Bei der Dehydrierung mit Schwefel geht sie glatt in die p-Phenyl-benzoesäure (X) über.



VIII IX X

VIII a IX a

Die mit dem Reaktionsprodukt isomere meta-Verbindung (VIII), deren Entstehung durch Dien-Synthese aus β-Phenyl-butadien und Acrylsäure gleichfalls möglich erschien, haben wir unter den Reaktionsprodukten nicht nachgewiesen. Sie kann — wenn überhaupt — nur in untergeordneter Menge entstanden sein.

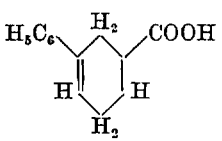
β-*Phenyl-butadien und Acrolein.* Der Übergang von der Acrylsäure zum Acrolein bringt nach älteren Erfahrungen keine Änderung im Verlauf der Dien-Synthese mit sich. Diese Aussage behält auch beim β-Phenyl-butadien ihre Gültigkeit. Der Kohlenwasserstoff gibt bei der Anlagerung an Acrolein bei 100° den 4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyd (IXa). Wir haben uns durch Fraktionieren des Semicarbazones von seiner Einheitlichkeit überzeugt. Die sowohl mit Luftsauerstoff als auch mit Ag-oxyd durchgeführte Oxydation des Aldehyds (IXa) ergab die 4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure

[4]) Als unsere Methode fertig entwickelt vorlag, erschien die Arbeit von Ch. C. Price, F. L. Benton, C. J. Schmidle, Am. Soc. 71, 2860 (1949), die eine Darstellung des Kohlenwasserstoffes aus α-Methyl-styrol und Paraformaldehyd empfehlen. Wir können die Angaben von Price bestätigen.

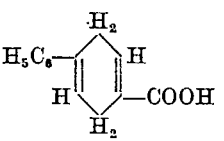
(IX). Anzeichen für das Auftreten der meta-Verbindung VIIIa haben sich auch in diesem Falle nicht ergeben.

β-Phenyl-butadien und Propiolsäure. Bei den Studien über die Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden bedeutet der Übergang von der Acryl- zur Propiol-säure, wie später gezeigt werden wird, mehr als nur eine naheliegende Analogie und als einen Beitrag zu systematischer Vollständigkeit. Aus diesem Grunde wurde die Propiolsäure schon vor längerer Zeit in die Untersuchungen mit einbezogen. Wir benutzen die Gelegenheit, um die hierbei gewonnenen Versuchsergebnisse in vorläufiger Form[5]) bekanntzugeben.

Von den beiden zu erwartenden Addukten (XI) und (XII) konnte bisher als Hauptprodukt der Anlagerung das zweite, die 4-Phenyl-$\Delta^{1,4}$-dihydro-benzoesäure isoliert und durch ihre Dehydrierung zur 4-Phenyl-benzoesäure (X) als Verbindung der para-Reihe festgelegt werden.



XI



XII

Die Frage, ob neben dem Hauptprodukt (XII) auch in untergeordneter Menge der meta-Typus (XI) auftritt, soll hier noch offen bleiben.

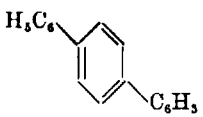
II. Die Dimerisation des β-Phenyl-butadiens

Bei unseren Versuchen mit β-Phenyl-butadien fiel uns als Nebenprodukt wiederholt ein Dimeres des Kohlenwasserstoffes in die Hände. Der Anreiz für eine eingehendere Untersuchung dieser Erscheinung liegt in einem Vergleich mit der Dimerisation[6]) des Isoprens zum Dipenten und zum Dipren.

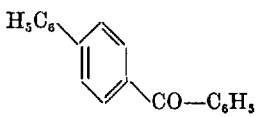
Das Hauptprodukt (etwa 80%) der Dimerisation des β-Phenyl-butadiens unter den von uns eingehaltenen Bedingungen (bei Raumtemperatur und bei 160°) stellt einen kristallinen Kohlenwasserstoff vor. Seine Konstitution (XVII) folgt aus dem Ergebnis der Dehydrierung mit Pd-Tierkohle, die in glatter Reaktion zum p-Diphenyl-benzol („Terphenyl", XIII) führt.

[5]) Diese Untersuchungen sind von Karl Neufang, Dipl.-Arbeit, Köln 1949, durchgeführt worden. Sie erstrecken sich auch auf die Systeme Butadien-1-carbonsäure — Propiol-säure und 1-Phenyl-butadien — Propiol-säure. Weitere Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Dien-Komponenten und Propiolsäure als Philodien sind in Bearbeitung.

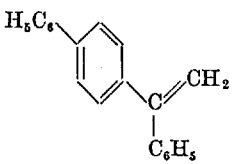
[6]) Literatur bei K. Alder, W. Vogt, l. c.



XIII



XIV

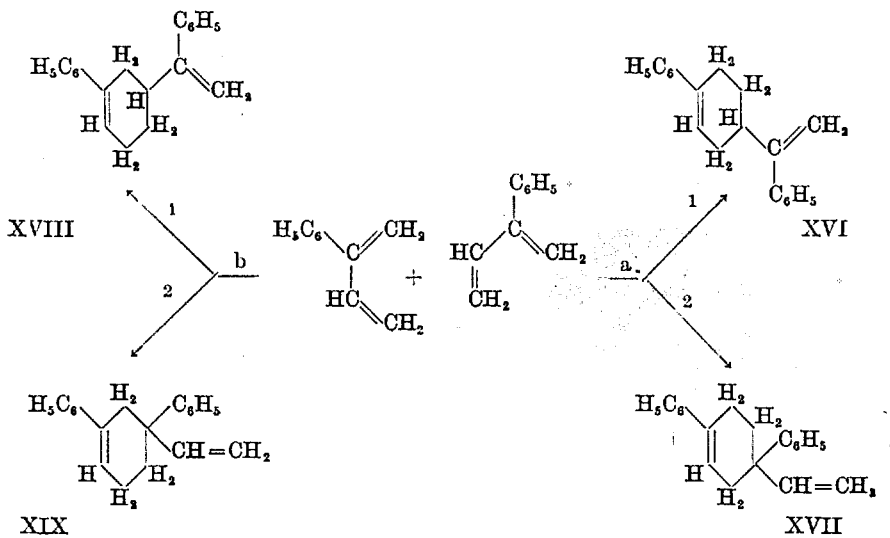


XV

Die Untersuchung der öligen Nebenprodukte, die bei der Dimerisation des β-Phenyl-butadiens anfallen, ergab, daß in ihnen noch weitere Anteile des kristallinen Dimeren (XVII) enthalten sind. Ihre Dehydrierung führt gleichfalls zu Terphenyl.

Daneben aber entstehen ungesättigte Kohlenwasserstoffe, deren abschließende Untersuchung wegen der geringen Menge, in der sie anfallen, noch aussteht. Orientierende Versuche, insbesondere die Oxydation zum p-Phenyl-benzophenon (XIV), lassen vermuten, daß in ihnen noch der Kohlenwasserstoff XV, das as. Phenyl-diphenyl-äthylen von W. Schlenk und E. Bergmann[7]) enthalten ist. Wir haben vorerst von einer weitergehenden Untersuchung der Bestandteile abgesehen, da mit der Erfassung von 80—90 Proc. der Dimerisationsprodukte der allgemeinen Zielsetzung unserer Untersuchungen zunächst hinlänglich genügt ist.

Soweit die experimentellen Tatsachen! Formal sind für die Dimerisation des β-Phenyl-butadiens durch Dien-Synthese die folgenden vier Möglichkeiten gegeben:



Sowohl die Bildung (b) des meta- als auch diejenige (a) des para-Typus sind auf doppelte Weise denkbar, je nachdem ob im Monomeren die phenyl-substituierte Doppelbindung oder das freie Vinylende als philodiene Gruppe fungieren. Aus unseren Beobachtungen

[7]) A. 464, 1 (1928).

geht hervor, daß der in die para-Reihe führende Vorgang a_2 das Bild vollständig beherrscht. In sehr weitem Abstand dahinter erfolgt die Dimerisation nach a_1, während für Additionsverläufe nach Schema b_1 und b_2 bislang keinerlei Indizien bekannt geworden sind. Das gleiche gilt für die Frage, ob bei der Dimerisation des β-Phenyl-butadiens neben der Dien-Synthese auch noch andere Prinzipien wie etwa die Bildung von Cyclo-octadienen wirksam sind.

Die Entstehung von para-Verbindungen bei der Dien-Synthese einfach β-substituierter Dien-komponenten mit unsymmetrischen Philodienen steht im Einklang mit älteren Erfahrungen. Eine Ausnahmestellung nimmt, wie kürzlich[8]) hervorgehoben wurde, die Dimerisation des Isoprens insofern ein, als sie zwar bei 250—290° zum para-Typus „Dipenten", bei tieferen Temperaturen dagegen in die meta-Reihe zum „Dipren" führt. Es verdient festgehalten zu werden, daß beim Übergang vom Isopren zum β-Phenyl-butadien die Bildung des para-Typus schon bei niedrigen Temperaturen das Feld beherrscht.

Es ist kaum daran zu zweifeln, daß die weitere Untersuchung der Dimerisation des β-Phenyl-butadiens über einen größeren Temperaturbereich und die Möglichkeit einer systematischen Variation der Aryle durch Einführung von Substituenten, für die Bearbeitung dieser Vorgänge grundlegende Aufschlüsse bringen wird.

Versuche dieser Art haben wir in Angriff genommen, desgleichen die Bearbeitung der aus β-Phenyl-butadien zu erhaltenden hochmolekularen Polymeren, und zwar sowohl die reinen Typen als auch ihre Kombinationen mit anderen Komponenten. Als Vorarbeit dazu und zugleich als Beitrag zur Kenntnis der Dien-Synthese mit unsymmetrischen Addenden aus der Reihe der Kohlenwasserstoffe haben wir das System β-Phenyl-butadien und Styrol gewählt. Der nachfolgende Absatz berichtet über die ersten dabei erhaltenen Resultate.

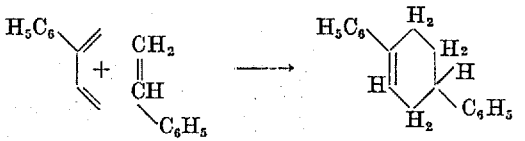
III. β-Phenyl-butadien und Styrol

Durch die Verwendung von geeigneten Inhibitoren konnte die Polymerisations-tendenz des Systems soweit zurückgedrängt werden, daß die Dien-Synthese der Partner zustande kam, freilich immer noch beeinträchtigt durch die Dimerisation der Dien-komponente.

Immerhin gelang es, etwa 30% wohlkristallisiertes Addukt zu isolieren, das die Komponenten im einfachen Molverhältnis enthält. Nach älteren und nach den oben mitgeteilten Erfahrungen überrascht es kaum, daß auch hier die reine para-Verbindung, das

[8]) K. Alder, W. Vogt, A. 564, 115 (1949).

1,4-Diphenyl-cyclohexen-1 (XX), vorliegt. Die Verbindung liefert bei der Dehydrierung mit Hilfe von Pd-Tierkohle Terphenyl (XIII):

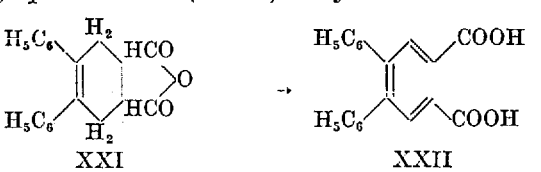


XX

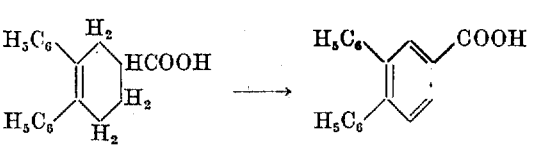
IV. Dien-Synthesen mit 2,3-Diphenyl-butadien

Dien-Synthesen mit diesem Kohlenwasserstoff und Maleinsäure-anhydrid wurden aus präparativen Interessen[9]) bereits vor längerer Zeit durchgeführt und beschrieben[10]). Wenn wir jene älteren Angaben hier einer Überprüfung und Ergänzung unterziehen, so geschieht es aus einem Anlaß, der für die Kenntnis dieser Reaktionen von grundlegender Bedeutung ist. Der Zusammenhang zwischen der „freien Drehbarkeit" eines acyclischen Diens und seiner Neigung zu Dien-Synthesen wird Gegenstand einer späteren Arbeit sein. Wir benutzen hier und in den folgenden Absätzen nur die Gelegenheit, um einige vorbereitende Einzeltatsachen mitzuteilen.

Das 2,3-Diphenyl-butadien $H_2C=(C_6H_5)C—C(C_6H_5)=CH_2$ erweist sich bei Dien-Synthesen als ein Partner von hervorragendem Reaktionsvermögen. Mit Maleinsäure-anhydrid in siedendem Benzol erhitzt, liefert es fast quantitativ das 4,5-Diphenyl-Δ^4-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrid (XXI)[11]), das sich mit Schwefel glatt zur 4,5-Diphenyl-phthalsäure (XXII) dehydrieren läßt:



XXI XXII



XXIII XXIV

Auch für die Anlagerung des Kohlenwasserstoffes an Acrylsäure sind die gleichen milden Bedingungen — Erhitzen der Komponenten

[9]) U. a. für die Herstellung von Octaphenyl-phthalo-cyaninfarbstoffen K. Alder, H. Hoyer, H. F. Rickert unveröffentlicht.

[10]) K. Alder, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, 1. Aufl., S. 276, Berlin 1943.

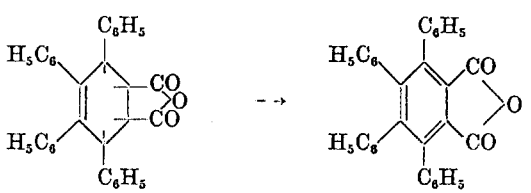
[11]) C. F. H. Allen, C. G. Eliot, A. Bell, Canad. J. Res. 17, Sect. B. 75 (1939).

in siedendem Benzol — ausreichend. Das Reaktionsprodukt, die 3,4-Diphenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XXIII), wurde durch Dehydrierung zu der bereits bekannten[12]) 3,4-Diphenyl-benzoesäure (XXIV) charakterisiert.

V. Dien-Synthesen mit 1,2,4-Tri-phenyl- und 1,2,3,4-Tetra-phenyl-butadien

Die ersten Versuche, Maleinsäure-anhydrid an 1,2,4-Triphenyl- und an 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien anzulagern, liegen bereits längere Zeit zurück. F. Bergmann und E. Bergmann[13]) machten seinerzeit die Feststellung, daß beide Diene sich gegenüber dem Maleinsäure-anhydrid verschieden verhalten, dergestalt, daß das erste zur Dien-Synthese befähigt ist, das zweite dagegen nicht. Dieser Befund, zugleich mit anderen Argumenten, führt sie zu der Aussage, daß allgemein die Substitution dreier benachbarter C-Atome in einem Butadien-system durch aromatische Gruppen dessen Fähigkeit zu Dien-Synthesen aufhebt.

Wir haben das Verhalten der beiden Kohlenwasserstoffe dem Maleinsäure-anhydrid gegenüber nachgeprüft. Während wir die positiven Befunde von F. und E. Bergmann über die Addition von 1,2,4-Triphenyl-butadien an Maleinsäure-anhydrid bestätigen können, weichen unsere Versuchsergebnisse beim 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien von den Angaben jener Autoren ab. Unter energischen Bedingungen — Erhitzen der Komponenten in Benzol-lösung im Rohr auf 200° — erfolgt ihre glatte Addition unter Bildung des 3,4,5,6-Tetraphenyl-Δ^4-tetrahydro-o-phthalsäure-anhydrids (XXV).



XXV XXVI

Die Konstitution des Adduktes haben wir durch seine Dehydrierung zum 3,4,5,6-Tetraphenyl-phthalsäure-anhydrid (XXVI)[14]) sichergestellt.

Joseph Haydn dankt dem „Fonds zur Förderung der Chemie" für die Gewährung eines Stipendiums.

[12]) C. F. H. Allen, C. G. Eliot, A. Bell, l. c.
[13]) Am. Soc. **62**, 1699 (1940).
[14]) W. Dilthey, W. Schommer, D. Trösken, B. **66**, 1627 (1933).

Beschreibung der Versuche

I. β-Phenyl-butadien

Darstellung. Zu einer Mischung von 13 g Mg-Spänen, 100 ccm abs. Äther und 80 ccm Benzol läßt man langsam 95 g α-Brom-styrol hinzutropfen. Die oft schlecht anspringende Reaktion wird durch Zugabe einer Spur Jod oder angeätzter Mg-Späne in Gang gebracht. Nachdem alles α-Brom-styrol eingetragen ist, erwärmt man noch $^1/_4$ Stunde am Wasserbad und läßt anschließend unter Eiskühlung und lebhaftem Turbinieren 30 g Acetaldehyd, verdünnt mit 50 ccm Äther, zutropfen. Zur Umsetzung kann auch Paraldehyd verwendet werden. Man kocht noch $^1/_2$ Stunde unter Rückfluß und zersetzt dann den eisgekühlten Ansatz mit einer Mischung von 100 g Ammonium-chlorid und 300 g Eis. Nach mehrstündigem Stehen wird die Benzol-Äther-schicht vom Wasser abgetrennt, gewaschen, getrocknet und fraktioniert destilliert. Nach einem kurzen Vorlauf (etwa 5 g) von Phenyl-acetylen geht das Methyl-α-styryl-carbinol (VI) bei 124°/13 mm als farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit über. Ausbeute 53 Proc.

Die Destillation des Carbinols mit K-bisulfat bei 120 mm liefert einen bei 65—75°/15 mm siedenden Kohlenwasserstoff in etwa 50-proc. Ausbeute. Das so gewonnene β-Phenyl-butadien ist nicht völlig rein, was sich bei der Addition durch schlechtere Ausbeuten bemerkbar macht. Einen scharf siedenden Kohlenwasserstoff erhält man aus dem Chlorid durch HCl-Abspaltung mit Pyridin.

Man löst 30 g Carbinol (VI) im 5-fachen Volumen abs. Äther und sättigt die Lösung unter Eis-Kochsalz-kühlung mit HCl-Gas. Nach dem Stehen über Nacht werden Äther und HCl-Gas abdestilliert, der Rückstand mit frischem Äther aufgenommen, gut mit Sodalösung entsäuert, gewaschen und mit Na-sulfat getrocknet. Das Chlorid kann destilliert werden. Sdp. 108—110°/14 mm. Zur Weiterverarbeitung genügt indessen das Rohchlorid, das man im 3-fachen Volumen Pyridin löst und 1 Stunde am siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in eiskalte ~ 30-proc. Schwefelsäure eingetragen und sofort mit etwas Hydrochinon versetzt. Man nimmt den Kohlenwasserstoff in Äther auf, entsäuert die Lösung, wäscht und trocknet sie und destilliert schließlich den nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibenden Rückstand i. V. Das so erhaltene β-Phenyl-butadien (12 g) siedet bei 66—67°/13 mm.

Die Addition an Maleinsäure-anhydrid erfolgt innerhalb 4 Stunden in siedendem Benzol oder in 48 Stunden bei Raumtemperatur und Benzol als Lösungsmittel und führt in 90-proc. Ausbeute zu dem inzwischen auch von Ch. C. Price, F. L. Benton, C. J. Schmidle[4]) gefundenen 4-Phenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid vom Schmp. 105° (aus Essigester).

$C_{14}H_{12}O_3$ (228) Ber. C 73,7 H 5,3
Gef. » 73,7, 73,7 » 5,2, 5,2

1. β-*Phenyl-butadien und Acrylsäure*

4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (IX)

Äquivalente Mengen β-Phenyl-butadien (VII) und Acrylsäure kocht man in Gegenwart von etwas Hydrochinon in Toluol 10 Stunden am Rückflußkühler. Das beim Erkalten sich abscheidende Reaktionsprodukt schmilzt scharf bei 156°. Zusammen mit dem aus der Mutterlauge gewonnenen Addukt, das aus Essigester umkristallisiert wird, beträgt die Ausbeute der Reaktion etwa 65 bis 75 Proc. d. Th. Trotz sorgfältigster fraktionierter Kristallisation konnte nur dieses eine Additionsprodukt isoliert werden.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202) Ber. C 77,2 H 6,9
Gef. » 77,2, 77,2 » 7,0, 7,0

Der *Methylester* wird in üblicher Weise mit Diazomethan dargestellt. Schmp. 58° (aus Petroläther).

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,6, 77,7	» 7,4, 7,4

Die Dehydrierung des Adduktes IX erfolgt beim Erhitzen mit der äquivalenten Menge Schwefel auf 200° und macht sich durch lebhafte Schwefelwasserstoff-Entwicklung bemerkbar. Die erkaltete Schmelze kocht man mehrmals mit conc. Sodalösung aus und filtriert die Lösung heiß ab. Beim Erkalten kristallisiert das in kaltem Wasser wenig lösliche Na-Salz der 4-Phenyl-benzoesäure in Blättchen aus. Es wird filtriert und erneut durch Aufkochen in Wasser gelöst. Beim Versetzen der heißen Lösung mit 2-n-Salzsäure scheidet sich die p-Phenyl-benzoesäure (X) als farbloses Pulver ab und bildet nach dem Umkristallisieren aus Essigester büschelförmige Nadeln. In Übereinstimmung mit den Angaben von W. Schlenk[15]) schmilzt sie bei 217°.

$C_{13}H_{10}O_2$ (198)	Ber.	C 78,8	H 5,1
	Gef.	» 78,9, 78,8	» 5,1, 5,1

Der *p-Methylester*, dargestellt nach der Vorschrift von W. Schlenk (Anm. [15]) bildet farblose Prismen vom Schmp. 118° (aus Methanol).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,3	H 5,6
	Gef.	» 79,3, 79,3	» 5,6, 5,6

2. β-*Phenyl-butadien und Acrolein*

4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyd (IXa)

10 g β-Phenyl-butadien, 7 g Acrolein und 0,1 g Hydrochinon erhitzt man 6 Stunden im Rohr auf 100°. Der Rohrinhalt wird anschließend der Destillation unterworfen. Nach einem kleinen Vorlauf von Acrolein destilliert das Addukt bei 170—190°/13 mm als farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit. Ausbeute 75 bis 80 Proc. d. Th.

Semicarbazon. 4,5 g Semicarbazid-chlorhydrat werden mit 5,5 g wasserfreiem Na-acetat verrieben, mit 50 ccm Methanol aufgekocht und abfiltriert. Zu der erkalteten Lösung fügt man 5 g 4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyd hinzu. Das Semicarbazon scheidet sich sofort ab und schmilzt roh bei 208°. Ausbeute 6 g.

Durch mehrmaliges Umkristallisieren kann der Schmp. auf 214° (u. Z.) erhöht werden. Ein isomeres Produkt ist jedoch nicht faßbar.

$C_{14}H_{17}ON_3$ (243)	Ber.	C 69,1	H 7,0	N 17,3
	Gef.	» 69,2, 69,2	» 7,1, 7,1	» 17,1, 17,2

Spaltung des Semicarbazons. 3 g Semicarbazon werden mit 5 g Oxalsäure der Wasserdampfdestillation unterworfen. In üblicher Weise aufgearbeitet, bildet der regenerierte Aldehyd (1,5 g) eine farblose, lichtbrechende Flüssigkeit vom Sdp. 170—190°/13 mm und kann durch Oxydation mit Luftsauerstoff oder Ag-oxyd in die entsprechende Säure (IX) überführt werden.

a) Mit Luftsauerstoff: Einige Gramm des Aldehydes (IXa) werden mit wenig Wasser in einer Kristallisierschale der Lufteinwirkung ausgesetzt. Im Verlauf von 2 Tagen beginnt die Abscheidung von farblosen Kristallen, und nach 14 Tagen ist die Flüssigkeit durchkristallisiert. Man nimmt das Rohprodukt in Soda-lösung auf, äthert aus und arbeitet die Säure in üblicher Weise auf. Aus verd. Essigsäure umkristallisiert, schmilzt sie bei 156°. Sie wurde durch die Mischprobe als 4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (IX) identifiziert.

[15]) A. 368, 304 (1909); s. auch O. Doebner, A. 172, 112 (1874).

b) Mit Ag-oxyd: 2,8 g Aldehyd (IXa) werden unter Rühren in eine Aufschlämmung von Ag-oxyd (bereitet aus 3 g Ag-nitrat mit 2 n-Na-lauge) in Sodalösung eingetragen und zur Beendigung der Reaktion noch einige Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die wie üblich aufgearbeitete Säure schmilzt bei 156° (aus verd. Essigsäure) und erweist sich mit der durch Luftoxydation erhaltenen 4-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure als identisch.

3. β-*Phenyl-butadien und Propiol-säure*

4-Phenyl-$\Delta^{1,4}$-dihydro-benzoesäure (XII)

2 g Propiol-säure und 3,7 g β-Phenyl-butadien werden nach Zusatz von einer Spatelspitze Hydrochinon 20 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Bereits während des Kochens beginnt die Ausscheidung des Adduktes (XII) in Form farbloser schillernder Blättchen, und beim Abkühlen erstarrt die Lösung zu einem Kristallbrei. Die Ausbeute an (bereits fast reinem) Rohprodukt beträgt 2,7 g. Die Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 216°.

$C_{13}H_{12}O_2$ (200) Ber. C 78,0 H 6,0
Gef. » 77,9, 77,9 » 5,9, 5,9

Zur Erfassung der noch in der Toluol-mutterlauge enthaltenen Anteile wird das Lösungsmittel i. V. abdestilliert und der Rückstand in Soda-lösung aufgenommen. Dabei bleibt ein aus dimerem und polymerem β-Phenyl-butadien bestehender neutraler Rest (1,3 g) ungelöst. Aus der Soda-lösung läßt sich noch etwa 1 g Addukt isolieren, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester bei 216° schmilzt und mit dem Hauptprodukt identisch ist.

Die Dehydrierung der Säure vom Schmp. 216° wird mit Schwefel nach der bereits beschriebenen Methode durchgeführt. Das Dehydrierungsprodukt zeigt nach dem Umkristallisieren aus 80-proc. Methanol den in der Literatur[15]) für die p-Phenyl-benzoesäure angegebenen Schmp. von 217°.

$C_{13}H_{10}O_2$ (198) Ber. C 78,8 H 5,1
Gef. » 78,9, 79,0 » 5,0, 5,0

Der mit Diazomethan aus der p-Phenyl-benzoesäure erhaltene Methylester schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 117°, ebenfalls in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,3 H 5,6
Gef. » 79,0 » 5,6

II. Die Dimerisation des β-Phenyl-butadiens

Man erhitzt 20 g β-Phenyl-butadien unter Zusatz von 1 g Hydrochinon 1 Stunde lang im Ölbad auf 160° und destilliert anschließend das Reaktionsprodukt i. V. Dabei erhält man in 90-proc. Ausbeute ein zähflüssiges Öl vom Sdp. 220—222°/13 mm.

$C_{20}H_{20}$ (260) Ber. C 92,3 H 7,7
Gef. » 92,3, 92,4 » 7,7, 7,7

17 g des so gewonnenen öligen Kohlenwasserstoffes löst man in 500 ccm Methanol und stellt die Lösung zur Kristallisation 2 Tage in Eis. Während dieser Zeit scheiden sich 10 g des dimeren β-Phenyl-butadiens (XVII) in Form farbloser Nadeln ab[16]). Der Schmp. 60° ändert sich auch bei wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol nicht. Aus der Mutterlauge können durch Einengen weitere 3 g des gleichen kristallinen Dimeren gewonnen werden; der Rest von 4 g bleibt ölig. Erneut destilliert, zeigt er den Sdp. 215—225°/13 mm.

Dehydrierung: 3 g reiner dimerer Kohlenwasserstoff werden mit 0,8 g eines 30-proc. Pd-Tierkohle-Kontaktes in einer Stickstoff-atmosphäre auf 320° erhitzt. Die anfangs sehr lebhafte Gas-entwicklung ist nach etwa 10 Stunden

[16]) Ein Präparat von monomerem β-Phenyl-butadien, das mehrere Monate bei Raumtemperatur im Dunkeln sich selbst überlassen war, ergab das gleiche Dimere.

beendet. Man kocht den Ansatz mehrmals mit Essigester aus und filtriert heiß ab. Beim Erkalten scheidet sich aus der völlig klaren Lösung das Terphenyl (XIII)[17] in Form von blau-fluorescierenden Blättchen analysenrein ab. Schmp. 207° (aus Essigester). Ausbeute 2,3 g.

$C_{18}H_{14}$ (230) Ber. C 93,9 H 6,1
Gef. » 93,9, 93,9 » 6,0, 6,0

Die Dehydrierung des öligen Anteiles mit Pd-Tierkohle wird auf die oben beschriebene Art durchgeführt. Ein Ansatz von 4 g Öl mit 1 g Kontakt versetzt, liefert nach der Aufarbeitung 1—2 g Terphenyl. Das aus den Mutterlaugen anfallende Öl konnte durch Anreiben und Kühlen auf —40° nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es wurde der Oxydation mit K-permanganat in Acetonlösung unterworfen und ergab dabei — neben Benzoesäure — eine geringe Menge p-Phenyl-benzophenon (XIV) vom Schmp. 102° (aus Methanol).

$C_{19}H_{14}O$ (258) Ber. C 88,4 H 5,4
Gef. » 88,5, 88,5 » 5,4, 5,5

Der Vergleich mit einem Präparat anderer Herkunft[18] ergab Identität.

Das *Semicarbazon* schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 244° (u. Z.).

$C_{20}H_{17}ON_3$ (315) Ber. C 76,2 H 5,4 N 13,3
Gef. » 76,4, 76,4 » 5,5, 5,5 » 13,3

Da aus dem Ergebnis der Oxydation auf die Anwesenheit von Phenyl-diphenyl-äthylen (XV) in dem Dehydrierungsprodukt des öligen Anteiles zu schließen war, wurde es mit einem Vergleichspräparat[19] angeimpft, wobei eine teilweise Kristallisation eintrat.

Der Kohlenwasserstoff schmilzt, wie die Literatur angibt, bei 94° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{20}H_{16}$ (256) Ber. C 93,8 H 6,2
Gef. » 93,9, 93,8 » 6,3, 6,3

III. β-Phenyl-butadien und Styrol

1,4-Diphenyl-cyclohexen-(1) (XX)

Man erhitzt 10 g β-Phenyl-butadien mit 10 g Styrol und 1 g Pikrinsäure in 30 ccm Nitrobenzol im Rohr 60 Stunden auf 125° und arbeitet den Ansatz durch Destillation i. V. auf. Das Addukt geht mit dem unter diesen Bedingungen gleichzeitig entstandenen dimeren β-Phenyl-butadien bei 215—225°/13 mm über und kristallisiert bei längerem Stehen im Eisschrank aus dem Gemisch aus. Die Ausbeute beträgt etwa 30 Proc.

Das 1,4-Diphenyl-cyclohexen-(1) (XX) schmilzt bei 102° (aus Methanol).

$C_{18}H_{18}$ (234) Ber. C 92,3 H 7,7
Gef. » 92,4, 92,4 » 7,6, 7,7

Dehydrierung: 1 g Addukt (XX) wird mit 0,25 g 30-proc. Pd-Tierkohle vermischt und in einer Stickstoffatmosphäre auf 280° erhitzt. Die sehr lebhafte Wasserstoff-entwicklung ist bereits nach 15 Minuten beendet. Die Aufarbeitung (s. o.) führt quantitativ zum Terphenyl (XIII). Schmp. 207° (aus Essigester).

$C_{18}H_{14}$ (230) Ber. C 93,9 H 6,1
Gef. » 94,0, 93,8 » 6,1, 6,1

---

[17] F. Riese, A. **164**, 161 (1872).
[18] N. Wolf, B. **14**, 2032 (1881).
[19] W. Schlenk, E. Bergmann, l. c.

IV. Dien-Synthese mit 2,3-Diphenyl-butadien

Das 2,3-Diphenyl-butadien wird aus dem 2,3-Diphenyl-butan-diol-(2,3)[20] vom Schmp. 117° durch Wasserabspaltung dargestellt.

50 g 2,3-Diphenyl-butan-diol-(2,3) werden mit etwa 1 g frisch entwässertem K-bisulfat einer langsamen Destillation i. V. unterworfen. Der Kohlenwasserstoff geht im Gemisch mit Wasser bei 150—170°/13 mm über und kristallisiert beim Anreiben in der Vorlage aus. Schmp. 50—51° (aus Methanol). Ausbeute etwa 80 Proc. d. Th.

$C_{16}H_{14}$ (206)	Ber.	C 93,2	H 6,8
	Gef.	» 93,1, 93,2	» 6,8, 6,8

2,3-Diphenyl-butadien und Maleinsäure-anhydrid

Äquivalente Mengen Kohlenwasserstoff und Maleinsäure-anhydrid werden 2 Stunden in Benzol unter Rückfluß gekocht. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. zurückbleibende ölige Produkt erstarrt beim Anreiben fast vollständig. Aus Essigester umkristallisiert, bildet das 4,5-Diphenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XXI) abgeschrägte Prismen vom Schmp. 164,5°. Ausbeute 90 Proc. d. Th.

$C_{20}H_{16}O_3$ (304)	Ber.	C 78,9	H 5,3
	Gef.	» 78,9, 78,9	» 5,3, 5,3

Dehydrierung: 1,2 g des eben beschriebenen Adduktes werden mit 0,25 g Schwefel auf 230° erhitzt. Die Dehydrierung verläuft unter lebhafter Schwefelwasserstoff-entwicklung und ist nach etwa 20 Minuten beendet. Der in üblicher Weise aufgearbeitete Ansatz führt zur 4,5-Diphenyl-phthalsäure (XXII), die nach dem Umkristallisieren aus verd. Essigsäure bei 218° (u. Z.) schmilzt[21]

$C_{20}H_{14}O_4$ (318)	Ber.	C 75,4	H 4,4
	Gef.	» 75,3, 75,4	» 4,3, 4,3

Den Dimethyl-ester erhält man durch Einwirkung von Diazomethan. Schmp. 122° (aus Benzin).

$C_{22}H_{18}O_4$ (346)	Ber.	C 76,3	H 5,2
	Gef.	» 76,3, 76,4	» 5,2, 5,2

2,3-Diphenyl-butadien und Acrylsäure

3,4 g 2,3-Diphenyl-butadien werden mit 1,7 g Acrylsäure und 0,1 g Hydrochinon 17 Stunden in Benzol am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert die 3,4-Diphenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (XXIII) aus, die man aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin umkristallisiert. Schmp. 147°.

$C_{19}H_{18}O_2$ (278)	Ber.	C 82,0	H 6,5
	Gef.	» 81,9, 82,0	» 6,4, 6,4

Die Dehydrierung wird nach der oben gegebenen Vorschrift mit Schwefel durchgeführt. Sie ergibt, wie die Analyse und Mischprobe zeigten, die bereits bekannte[11] 3,4-Diphenyl-benzoesäure (XXIV) vom Schmp. 218° (aus verd. Essigsäure).

$C_{12}H_{14}O_2$ (274)	Ber.	C 83,2	H 5,1
	Gef.	» 83,1, 83,0	» 5,0, 5,0

[20]) W. Thörner, Th. Zinke, B. 13, 641 (1880); Ramart-Lucas, M. E., Salmon-Legagneur, Bl. Fr. [4] 45, 718 (1929).

[21]) C. F. H. Allen, C. G. Eliot, A. Bell, l. c. geben für den Schmelzpunkt dieser Säure 205—206° (u. Z.) an.

Den Methyl-ester erhält man aus dem eben beschriebenen Dehydrierungsprodukt mit Diazomethan. Schmp. 127° (aus Benzin).

$C_{26}H_{16}O_2$ (288)	Ber.	C 83,3	H 5,5
	Gef.	» 83,3, 83,2	» 5,5, 5,5

V. 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien und Maleinsäure-anhydrid

Das 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien wird aus Benzyl-Mg-chlorid und Benzil in Anlehnung an die Vorschrift von E. Bergmann, D. Winter, W. Schreiber[22]) dargestellt. Läßt man die Reaktion anstatt in reinem Äther in einem Äther-Benzol-Gemisch vor sich gehen, so erhält man bessere Ausbeuten. Das von E. Bergmann beschriebene Diol (Desoxy-benzoin-pinakon) vom Schmp. 211° wurde bei unseren Arbeiten nur in 25-proc. Ausbeute als ein in Methanol sehr schwer löslicher Stoff gefunden. Aus Eisessig kristallisiert es in langen, farblosen Nadeln. Daneben konnte in 50-proc. Ausbeute ein noch unbekanntes isomeres Diol isoliert werden, das in heißem Methanol leicht löslich ist und daraus ebenfalls in langen, farblosen Nadeln kristallisiert. Schmp. 175°.

$C_{28}H_{26}O_2$ (394)	Ber.	C 85,2	H 6,5
	Gef.	» 85,3, 85,5	» 6,6, 6,5

Beide diastereomeren Diole können durch 12-stündiges Kochen in einem Gemisch von Acetyl-chlorid und Essigsäure-anhydrid (3:2) unter Rückfluß in den Kohlenwasserstoff überführt werden. Schmp. 184° (in Übereinstimmung mit E. Bergmann).

1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien und Maleinsäure-anhydrid

3,4,5,6-Tetraphenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XXV)

Äquivalente Mengen 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien und Maleinsäureanhydrid werden mit Benzol im Bombenrohr 20 Stunden auf 200° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres ist kein Druck vorhanden. Das Lösungsmittel wird i. V. abgedampft und der kristalline Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 218°.

$C_{32}H_{24}O_3$ (456)	Ber.	C 84,2	H 5,3
	Gef.	» 84,1	» 5,3

Die freie Säure erhält man durch Digerieren des Adduktes mit starker Natronlauge. In Soda-lösung ist das Anhydrid nur sehr schwer und unvollkommen löslich. Nach dem Filtrieren wird durch Ansäuern die freie Säure ausgefällt. Sie wird abgesaugt, auf Ton getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 213°.

$C_{32}H_{26}O_4$ (474)	Ber.	C 81,0	H 5,5
	Gef.	» 81,0, 80,9	» 5,4, 5,4

Der Dimethyl-ester wird durch übliche Veresterung mit Diazomethan erhalten. Er bildet Nadeln vom Schmp. 194° (aus Methanol).

$C_{34}H_{30}O_4$ (502)	Ber.	C 81,3	H 6,0
	Gef.	» 81,3, 81,2	» 5,9, 5,9

Dehydrierung: 0,5 g 3,4,5,6-Tetraphenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid werden mit 0,2 g Selendioxyd in 10 ccm Essigsäure-anhydrid eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Selens und dem Einengen des Filtrates i. V. kristallisiert das Dehydrierungsprodukt aus. Schmp. 286° (aus Essigester).

$C_{32}H_{20}O_3$ (452)	Ber.	C 85,0	H 4,4
	Gef.	» 84,9	» 4,5

Zu der gleichen Verbindung gelangt man auch durch Addition von Maleinsäure-anhydrid an Tetraphenyl-cyclopentadienon in siedendem Nitrobenzol[14]).

[22]) A. **500**, 122 (1933).

Über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden[1])

Der Typus 1,3-disubstituierter Diene

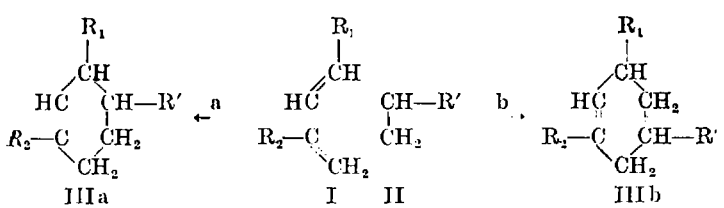
Von *Kurt Alder, Karl-Heinz Decker* und *Rainer Lienau*

Übersicht

I. Dien-Synthesen mit 1-Phenyl-3-methyl-butadien.
II. Dien-Synthesen mit 1-Methyl-3-aryl-butadienen.
a) Die Konstitution der Kohlenwasserstoffe von Lehmann.
b) Dien-Synthesen mit Acrolein und Acrylsäure.
III. Das Trimethyl-phenyl-allen von Klages.

Im Zuge unserer Untersuchungen über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden haben wir vor etwa Jahresfrist[2]) auch eine erste Übersicht über die Gruppe der unsymmetrisch disubstituierten Diene gegeben. Von den damals charakterisierten fünf Grund-typen behandeln die vorliegende und die nachfolgende Arbeit je einen[3]).

Für die Addition von 1,3-disubstituierten Dienen (I) an unsymmetrische Philodiene stehen formal zwei Möglichkeiten a und b offen.



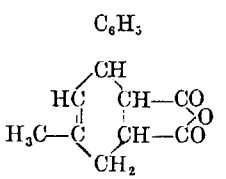
Die Entscheidung der Alternative, ob a oder b der bevorzugte Vorgang ist, läßt sich in diesem Falle leicht fällen; denn nach den Erfahrungen bei einfach substituierten Dienen wird R_1 den Substituenten R' des Philodiens nach der ortho-, R_2 nach der para-Stellung dirigieren. Beide Einflüsse wirken sich gleichsinnig aus und werden einander addieren. Der nach Schema a verlaufende Vorgang wird der vorherrschende sein. Nach den bislang vorliegenden Erfahrungen ist er es in einem Ausmaße, daß die nach b zu erwartenden Addukte unter den Reaktionsprodukten noch nicht gefunden werden konnten. Diese eindeutige Bestätigung der Prognose durch das Experiment gestattet den Schluß, daß die Voraussetzung auf der sie beruht, die Additivität der Einflüsse von R_1 und R_2, erfüllt ist.

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXVIII. Mitt. — XXVII. Mitt. A. **570**, 201 (1950).
[2]) K. Alder, W. Vogt, A. **564**, 126 (1949).
[3]) Die Veröffentlichung der drei übrigen ist in Vorbereitung.

Das experimentelle Material ist für einen Fall dieser Art, für die Anlagerung von 1,3-Dimethyl-butadien ($R_1 = R_2 = CH_3$) an Acrylsäure (II, R' = COOH), schon bei früherer[2]) Gelegenheit mitgeteilt worden. Wir ergänzen es heute durch zwei weitere charakteristische Beispiele.

I. 1-Phenyl-3-methyl-butadien

Die Darstellung des Kohlenwasserstoffes aus Benzal-aceton und Methyl-Mg-bromid ist bekannt[4]), desgleichen seine Charakterisierung durch Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid[5]). Wir ergänzen jene Angaben im Versuchsteil durch die Hydrierung des Adduktes (IV) zum 3-Phenyl-hexahydro-phthalsäure-anhydrid und durch die Dehydrierung mit Se-dioxyd, die zum bisher unbekannten 3-Phenyl-5-methyl-phthalsäure-anhydrid führt.



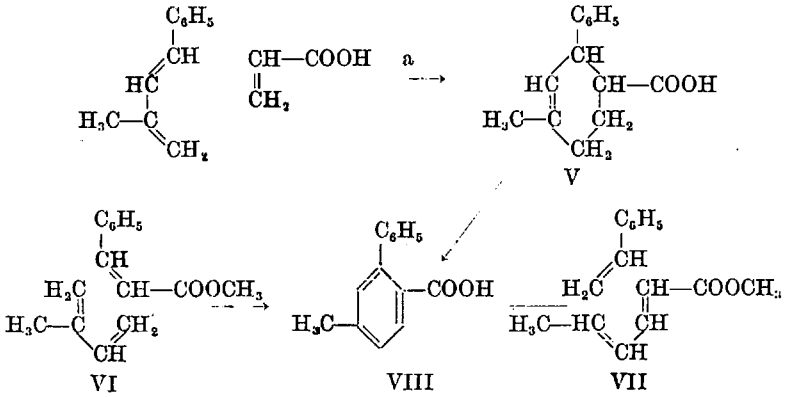
IV

Die Dien-Synthese des 1-Phenyl-3-methyl-butadiens mit Acrylsäure, in siedendem Toluol durchgeführt, ergibt ein Gemisch von zwei Säuren, die sich als strukturidentisch erweisen. Von ihren Beziehungen zueinander wird weiter unten die Rede sein. Ihre Konstitution folgt aus dem Ergebnis der Dehydrierung mit Schwefel, die zur 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (VIII) führt.

Diese Säure ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir haben sie auf zwei weiteren Wegen erhalten, die über ihre Struktur keinen Zweifel aufkommen lassen: Die Addition von Isopren (VI) an Zimtsäure-methylester und diejenige von Sorbinsäure-methylester (VII) an Styrol ergeben beide Addukte, die (roh) verseift und dehydriert zu der gleichen Phenyl-methyl-benzoesäure (VIII) führen, die wir auch aus 1-Phenyl-3-methyl-butadien und Acrylsäure erhalten haben.

Durch diese Beziehungen ist die Konstitution der 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (VIII) festgelegt und damit zugleich der Verlauf der Dien-Synthese von 1-Phenyl-3-methyl-butadien an Acrylsäure, der im Sinne von a verläuft und zur 2-Phenyl-4-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (V) führt. Es sind keine Anzeichen dafür vorhanden, daß sich unter den Reaktionsprodukten auch solche

[4]) A. Klages, B. 35, 2651 (1902).
[5]) M. S. Kharasch, W. Nudenberg, E. K. Fields, Am. Soc. 66, 1276 (1944).



befinden, die nach Schema b entstanden sind und zum Typus IIIb mit symmetrischer Anordnung der drei Substituenten hätten führen müssen.

Innerhalb des Struktur-schemas a verläuft die Addition räumlich in zwei Richtungen und führt zu zwei stereoisomeren Säuren. Das Ergebnis kann nach älteren[6]) sowie nach neueren[7]) Erfahrungen nicht überraschen. Die in überwiegender Menge auftretende, ausgezeichnet definierte Form stellt das *cis*-Isomere vor, bei dem die Gruppen —C_6H_5 und —COOH auf der gleichen Ringseite liegen. Mit Alkoholat geht sie in die isomere *trans*-Form über, die sich als identisch erweist mit dem bei der Addition isolierten Nebenprodukt. Um bei der Umlagerung Isomerisationen durch Wanderung der Doppelbindung zu vermeiden, haben wir sie auch an der hydrierten *cis*-Form durchgeführt.

Der aus dem sterischen Umlagerungsvermögen gezogene Schluß auf die *cis*-Stellung von —C_6H_5 und —COOH im Hauptanteil von V ist zulässig, nachdem er im Analogiefall seine eingehende kritische Prüfung erfahren hat und als zwingend erkannt worden ist[8]).

II. 1-Methyl-3-aryl-butadiene[9]).

a) Die Konstitution der Kohlenwasserstoffe von Lehmann

Die in diesem Absatz beschriebenen Beobachtungen sind angeregt durch Untersuchungen von E. Lehmann, der vor wenigen Jahren[10]) die Darstellung einiger 1-Methyl-1-aryl-butadiene (Xa,

[6]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, A. 564, 79 (1949); K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, A. 565, 135 (1949).

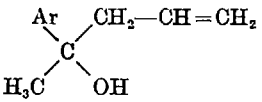
[7]) Siehe die folgende Untersuchung von K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff.

[8]) K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, l. c.

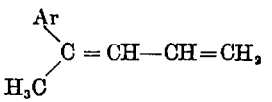
[9]) Um die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse denen des vorangehenden besser gegenüberzustellen, verwenden wir bewußt diese Bezeichnung an Stelle des korrekteren Namens 2-Aryl-pentadien-1,3.

[10]) B. 69, 631 (1936); B. 71, 1869, 1874 (1938); B. 73, 304 (1940).

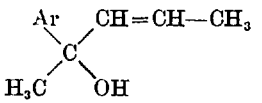
Ar = $-C_6H_5$; Xb, Ar = $-C_6H_4-CH_3$ (p) und Xc, Ar = 2',4'-Dimethyl-phenyl) und ihre Dien-Synthese beschrieb. Er erhielt die Kohlenwasserstoffe durch Grignard-Reaktion aus den Methyl-aryl-ketonen mit Hilfe von Allyl-Mg-bromid. Die dabei gebildeten, z. T. schon vorher bekannten Methyl-aryl-allyl-carbinole (IX) werden in ihre Chloride umgewandelt, die ihrerseits schließlich durch Auftropfen auf geschmolzenes Ätzkali bei 210 bis 230° Chlorwasserstoff abspalten und dabei die 1-Methyl-1-aryl-butadiene (X) liefern sollen.



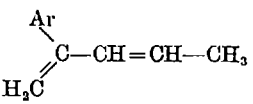
IX a, b, c



X a, b, c



XI



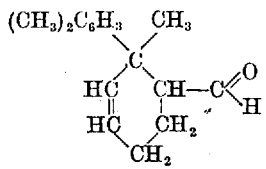
XII a, b, c

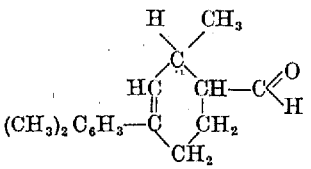
Die auf diese Weise dargestellten und von Lehmann als 1,1-disubstituierte Kohlenwasserstoffe angesprochenen Diene (X) wären für die Kenntnis der Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden von großem Wert gewesen, da gerade über diesen Dien-typus noch sehr wenig sicheres Material vorliegt. Diese Situation war der Anlaß für uns, die Kohlenwasserstoffe von Lehmann darzustellen und auf ihr Verhalten bei Dien-Synthesen erneut zu prüfen. Die Notwendigkeit zu dem Vorhaben schien um so mehr gegeben, als beim Studium der Arbeiten von Lehmann berechtigte Zweifel an der Richtigkeit der den Kohlenwasserstoffen zuerteilten Strukturen auftauchten. Unsere Untersuchung hat zu dem Ergebnis geführt, daß diese Formulierungen einer Revision unterworfen werden müssen. Die Kohlenwasserstoffe von Lehmann gehören nicht zum 1,1-disubstituierten Dien-typ (X), sondern sind als 1-Alkyl-3-aryl-butadiene (XII) anzusprechen, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob sie einer unter den Versuchsbedingungen eintretenden Wanderung von Doppelbindungen ihre Entstehung verdanken, oder ob ihr Auftreten auf den Umstand zurückzuführen ist, daß schon die Carbinole oder deren Chloride eine Isomerisation im Sinne des Überganges IX → XI erleiden.

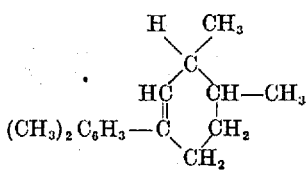
Unsere Kritik an den Arbeiten von Lehmann beschränkt sich auf dessen Interpretationen. Seine Versuchs-ergebnisse, soweit wir sie überprüft haben, konnten wir fast ohne Einschränkung bestätigen. Für unsere modifizierte Auffassung über die nach Lehmann dargestellten Alkyl-aryl-diene entnehmen wir, bevor eigene

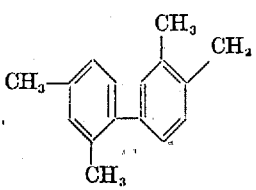
Argumente angeführt werden, die folgenden beiden den Arbeiten von Lehmann selbst.

Das Anlagerungsprodukt (XIII) von 1-Methyl-3-[2′,4′-dimethyl-phenyl]-butadien (nach Lehmann Xc, jetzt XIIc) an Acrolein wird nach Clemmensen zum Kohlenwasserstoff reduziert und ergibt bei der Dehydrierung mit Selen ein noch nicht beschriebenes Tetramethyl-diphenyl. Dessen Oxydation mit K-permangant führt zu einer (gleichfalls unbekannten) Diphenyl-tetracarbonsäure. Um die Erhaltung aller 4-Methyl-gruppen bei der Dehydrierung zu erklären, muß Lehmann die Wanderung der einen von ihnen annehmen, die in seiner Formulierung (XIII) des Adduktes quartär gebunden ist.

XIII 

 XIV

XV 

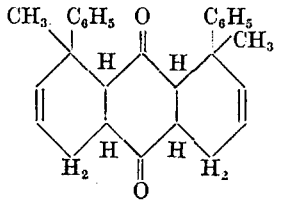
 XVI

Diese Schwierigkeit entfällt, wenn man das Dien als 1-Methyl-3-[2′,4′-dimethyl-phenyl]-butadien (XIIc) und demzufolge das Addukt an Acrolein als 2-Methyl-4-[2′,4′-dimethyl-phenyl]-Δ^3-tetrahydro-benzaldehyd (XIV) formuliert. Für den durch Reduktion aus diesem Aldehyd hervorgehenden Kohlenwasserstoff folgt dann die Struktur eines 3,4,2′,4′-Tetramethyl-Δ^1-tetrahydro-diphenyls (XV), das bei der Dehydrierung mit Selen, wie zu erwarten ohne Elimination einer Methylgruppe, in das 3,4,2′,4′-Tetramethyl-diphenyl (XVI) übergeht. Die durch Oxydation von Lehmann daraus hergestellte Tetracarbonsäure ist die Diphenyl-3,4,2′,4′-tetracarbonsäure.

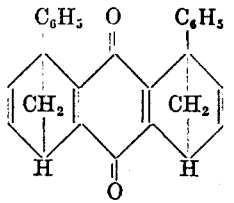
Im gleichen Sinne sind auch die Strukturen der übrigen, von Lehmann aus dem Addukt bereiteten Derivate zu berichtigen.

Eine zweite Versuchsreihe von Lehmann behandelt die Dien-Synthese des 1-Phenyl-1-methyl-butadiens (nach Lehmann Xa, jetzt XIIa) sowie des 1-p-Tolyl-1-methyl-butadiens mit p-Chinon. Unter den angewandten Versuchsbedingungen erfolgt die Anlagerung von 2 Mol Kohlenwasserstoff an 1 Mol Chinon unter gleichzeitiger Dehydrierung durch überschüssiges Chinon. Dabei wird in jedem der beiden Fälle ein Defizit von 8 Atomen Wasserstoff gegenüber dem normalen Additionsprodukt festgestellt. Lehmann muß,

um dieses Ergebnis mit seiner Formulierung der Dien-kohlenwasserstoffe in Einklang zu bringen, die Annahme machen, daß bei der Dehydrierung auch die Methyl-gruppen erfaßt und in „Endomethylen"-brücken überführt werden. Für einen solchen Übergang

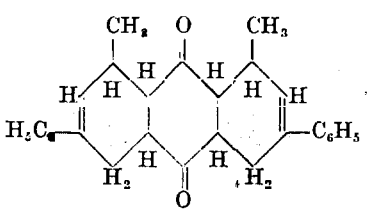


XVII

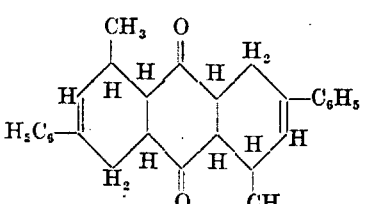


XVIII

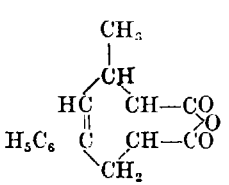
finden sich in den ausgedehnten Erfahrungen über die Dien-chinon-Addukte keine Analogien[11]). Sie würden für einen Stoff von der Konstitution XVII allein die Voraussage gestatten, daß seine Dehydrierbarkeit auf den zentralen Ring beschränkt bleibt. Auch diese Beobachtungen von Lehmann führen also zu dem Schluß, daß seine Methyl-aryl-diene nicht dem 1,1-, sondern dem 1,3-Typus angehören. Mit dieser Auffassung sind seine Beobachtungen widerspruchsfrei in Einklang zu bringen. Die Anlagerung von 2 Mol Methyl-aryl-dien (XII) an p-Chinon liefert primär ein Bis-dienchinon, dem entweder die Struktur (XIX) oder [12]) (XX) zukommt. Für Octahydro-anthrachinone dieser Art ist nach einer vielfältigen Erfahrung[11]) der glatte Übergang in den Anthrachinon-typus vorauszusehen.



XIX



XX



XXI

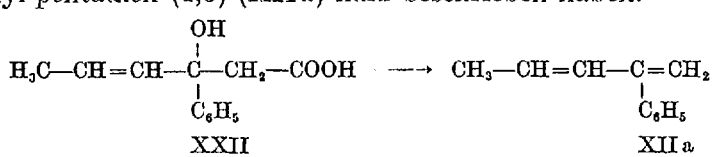
[11]) K. Alder, G. Stein B. **62**, 2337 (1929), A. **501**, 247 (1933).

[12]) Beim jetzigen Stand der Untersuchung ist die Entscheidung zwischen den beiden Formeln XIX oder XX nicht zu fällen.

Schließlich hat Lehmann auch die Addition seiner Methyl-aryl-butadiene an Maleinsäure-anhydrid vorgenommen. Die dabei erhaltenen Methyl-aryl-tetrahydro-phthalsäuren dienten, wie es scheint, nur der Charakterisierung der Kohlenwasserstoffe, da keinerlei Umsetzungen beschrieben sind, die einen Schluß auf die Stellung der Substituenten zulassen. Wir haben in ergänzenden Versuchen diese Aufgabe zum Abschluß gebracht.

So konnten wir das Anlagerungsprodukt von Methyl-phenyl-butadien an Maleinsäure-anhydrid glatt und ohne Verlust einer Methyl-gruppe durch Dehydrierung auf den aromatischen Typ zurückführen. Wir müssen daraus, wie aus den oben erwähnten Untersuchungen Lehmanns, den Schluß ziehen, daß der Kohlenwasserstoff nicht ein 1,1- (IXa), sondern ein 1,3-disubstituiertes Dien (XIIa) vorstellt. Sein Addukt an Maleinsäure-anhydrid ist mithin als 3-Methyl-5-phenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XXI) und dessen Dehydrierungsprodukt als 3-Methyl-5-phenyl-phthalsäure-anhydrid anzusprechen. Entsprechendes gilt für die Tolyl- und Xylyl-analoga.

Wenn unsere Auffassung über die Konstitution (XII) der Kohlenwasserstoffe von Lehmann zutrifft, so mußte der einfachste Repräsentant dieser Art, das 1-Methyl-3-phenyl-butadien (XIIa) identisch sein mit einem Kohlenwasserstoff, den R. Kuhn und M. Hoffer[13]) durch Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd aus der β-Phenyl-β-oxy-dihydro-sorbinsäure (XXII) erhalten und als 2-Phenyl-pentadien-(1,3) (XIIa) kurz beschrieben haben.



XXII XIIa

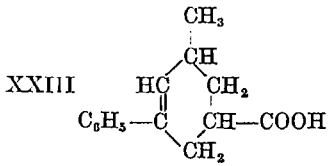
Wir haben uns davon überzeugt, daß diese Folgerung zutrifft. Die Anlagerungsprodukte der Kohlenwasserstoffe von Kuhn und Hoffer und von Lehmann an Maleinsäure-anhydrid sind identisch.

b) *1-Methyl-3-phenyl-butadien und Acrylsäure*

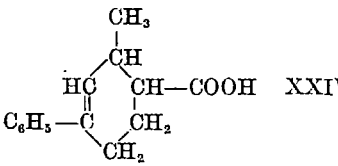
Die Dien-Synthese des jetzt als 1-Methyl-3-aryl-butadien erkannten Kohlenwasserstoffes mit den unsymmetrischen Philodienen Acrolein und Acrylsäure ist bereits von Lehmann beschrieben worden. In der Formulierung seiner Addukte kommt zu der Unrichtigkeit in der Stellung der Gruppen $-C_6H_5$ und $-CH_3$ noch die Unsicherheit in der Lage der Substituenten $-C\overset{O}{\diagdown\!\!\diagup H}$ bzw. $-COOH$ zu den Radikalen $-C_6H_5$ und $-CH_3$ hinzu.

[13]) B. 66, 1263 (1933).

Wir haben, da gerade diese Frage den eigentlichen Gegenstand unseres Interesses bildete, die Anlagerung von 1-Methyl-3-phenyl-butadien an Acrylsäure erneut durchgeführt und dabei zwei isomere Addukte isoliert. Beide liefern bei der Dehydrierung mit Schwefel die gleiche, bereits bekannte[14]) 2-Methyl-4-phenyl-benzoesäure. Die Addition führt also vollständig zum *ortho-para*-Typus (XXIV). Die *meta-meta*-Verbindung (XXIII) haben wir bislang unter den Reaktionsprodukten nicht gefunden.



XXIII

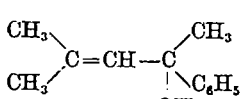


XXIV

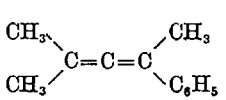
Die Art der Isomerie beider Addukte dürfte nach allen bislang vorliegenden Erfahrungen sterischer Art sein, dergestalt, daß der vorwiegende Typ die *cis*-, der andere die *trans*-Form (in bezug auf die Lage der Gruppen $-CH_3$ und $-COOH$ zueinander) repräsentiert. Da indessen die Konfiguration des Ausgangs-kohlenwasserstoffes unsicher ist, erscheint eine eingehende Behandlung dieser Frage hier noch verfrüht.

III. Das Trimethyl-phenyl-allen von Klages

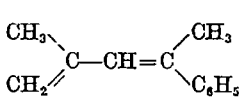
Die Berührung mit den von Lehmann durch Dien-Synthese dargestellten Verbindungen hat uns, nachdem sie richtig gedeutet waren, dazu angeregt, noch einen anderen, lange bekannten Kohlenwasserstoff dazu in Beziehung zu bringen. Die Einwirkung von Phenyl-Mg-bromid auf Mesityloxyd ergibt ein Carbinol (XXV), das nach älteren Untersuchungen von A. Klages[15]) bei der Wasser-



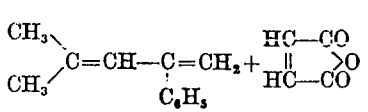
XXV



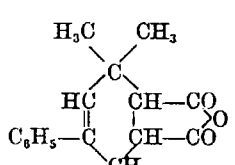
XXVI



XXVIII



XXVII



XXIX

[14]) K. v. Auwers, W. Jülicher, B. 55, 2183 (1922); Ch. K. Chuang, J. H. Chu, Y. Sh. Kao, B. 73, 1347 (1940).

[15]) B. 37, 2305 (1904).

abspaltung in Trimethyl-phenyl-allen (XXVI), nach neueren Arbeiten[16]) in 1,1-Dimethyl-3-phenyl-butadien-(1,3) (XXVII) übergeht. Nach seiner Bildungsweise ist schließlich für ihn auch die Struktur (XXVIII) eines 1-Methyl-1-phenyl-3-methyl-butadiens in Erwägung zu ziehen.

Wir sehen es hier nicht als unsere Aufgabe an, die älteren, für die Struktur des Kohlenwasserstoffes beigebrachten Argumente im einzelnen gegeneinander abzuwägen. Wir haben festgestellt, daß der Kohlenwasserstoff von Klages unter energischen Bedingungen Maleinsäure-anhydrid addiert, und daß ein dabei erhaltenes Addukt (XXIX) bei der Dehydrierung mit Schwefel — unter Verlust von einer Methylgruppe — in die im voraufgehenden Absatz beschriebene 3-Methyl-5-phenyl-phthalsäure übergeht.

Durch dieses Ergebnis ist zunächst die Struktur XXVIII für den Kohlenwasserstoff von Klages ausgeschlossen. Er hätte, in gleicher Weise abgewandelt, die 3-Phenyl-5-methyl-phthalsäure ergeben müssen, die uns aus den in Absatz I beschriebenen Zusammenhängen wohl bekannt war.

Unsere Beobachtungen mit dem Kohlenwasserstoff von Klages lassen darauf schließen, daß er — zumindest großenteils — aus 1,1-Dimethyl-3-phenyl-butadien (XXVII) besteht. Ob er daneben auch Trimethyl-phenyl-allen-(XXVI) enthält und ob sich ein solcher Bestandteil unter den Versuchsbedingungen bei der Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid im Sinne des Überganges XXVI — XXVII isomerisiert[17]), bleibt eine noch zu untersuchende Frage.

Beschreibung der Versuche

I. Dien-Synthesen mit 1-Phenyl-3-methyl-butadien[18])

3-Phenyl-5-methyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid[5]) (IV)

12 g 1-Phenyl-3-methyl-butadien[4]) werden in 20 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Kühlung mit 9 g Maleinsäureanhydrid versetzt. Die Lösung färbt sich intensiv gelb. Nach mehrstündigem Stehen hat sich der Hauptteil des gebildeten Adduktes (IV) als feste Kristallmasse abgeschieden. Einen weiteren Anteil gewinnt man beim Einengen der Mutterlaugen i. V.

Die Ausbeute an kristallinem Addukt beträgt 14 g.

Das Anhydrid bildet nach dem Umlösen aus Essigester/Ligroin wohlausgebildete Kristalle vom Schmp. 92°.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,4	H 5,8
	Gef.	» 74,1, 74,1	» 5,8, 5,8

[16]) C. K. Ingold, C. L. Wilson, Soc. **1933**, 1493.

[17]) A. J. Sacharowa (C. **1948**, I, 945, Verl. Chemie) gibt für ein von ihr auf anderem Wege dargestelltes Trimethyl-phenyl-allen an, daß der Kohlenwasserstoff Maleinsäureanhydrid nicht addiert.

[18]) Die in diesem Absatz beschriebenen Versuche sind von Herrn R. Lienau ausgeführt und später durch Herrn D. Henninger (Diplom-Arbeit Köln 1950) ergänzt worden.

Beim Erwärmen mit Wasser bildet das Anhydrid die zugehörige freie Säure. Schmp. 191° (aus Essigester/Ligroin).

$C_{15}H_{16}O_4$ (260)	Ber.	C 69,2	H 6,2
	Gef.	» 69,4	» 6,3

Bei der katalytischen Hydrierung des Adduktes (IV) in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff verhältnismäßig langsam aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Eisessigs i. V. hinterbleibt ein viskoses Öl, das bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Beim Erwärmen mit Wasser geht es in die freie Säure über, die bereits in der Wärme auskristallisiert. Schmp. 200° (Essigester/Ligroin).

$C_{15}H_{18}O_4$ (262)	Ber.	C 68,7	H 6,9
	Gef.	» 69,0, 69,0	» 7,2, 7,2

Die Dehydrierung zum 3-Phenyl-5-methyl-phthalsäure-anhydrid erfolgt durch 4-stündiges Kochen des Adduktes mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid. Schmp. 167° (aus Essigester).

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,6, 75,6	» 4,3, 4,3

1-Phenyl-3-methyl-butadien und Acrylsäure

12 g 1-Phenyl-3-methyl-butadien[1]) und 6 g frisch destillierte Acrylsäure werden mit einer Spatelspitze Hydrochinon in 125 ccm Toluol 16 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung nimmt eine gelbe Farbe an. Nach dem Erkalten schüttelt man sie mit einer 10-proc. Soda-lösung wiederholt aus. Die sodaalkalische Lösung wird mit verd. HCl angesäuert, wobei sich das Addukt als nahezu farblose Kristallmasse abscheidet. Man saugt es ab und trocknet es durch Abpressen auf Ton. Ausbeute etwa 16 g.

Die Spitzonfraktion, rund 7 g, bildet nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester klare durchsichtige Blöcke vom Schmp. 159°. Wie die weiteren Umsetzungen zeigen werden, handelt es sich hierbei um die *cis*-Form der 2-Phenyl-4-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (V).

Beim Einengen der Mutterlaugen gewinnt man Fraktionen von unscharfem Schmp. Durch sorgfältige Fraktionierung läßt sich hieraus — neben der *cis*-Säure in den Restlaugen — ein Anteil vom Schmp. 112° isolieren[19]), der mit der Säure vom Schmp. 159° gemischt eine schwache Depression des Schmp. zeigt.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,6	» 7,4

cis-Anilid. 3 g Säure werden mit Diazomethan verestert und nach der Methode von D. V. N. Hardy[20]) in das Anilid überführt. Schmp. 179—180° (Nadeln aus Acetonitril).

$C_{20}H_{21}ON$ (291)	Ber.	C 82,5	H 7,2	N 4,8
	Gef.	» 82,4, 82,5	» 7,3, 7,3	» 4,6, 4,6

Das *trans-Anilid* wird auf die gleiche Weise aus der *trans*-Säure vom Schmp. 112° gewonnen. Schmp. 158—159° (aus Acetonitril).

$C_{20}H_{21}ON$ (291)	Ber.	C 82,5	H 7,2	N 4,8
	Gef.	» 82,4	» 7,5	» 5,2

---

[19]) Das Verhältnis, in dem *cis*- und *trans*-Verbindung anfallen, beträgt etwa 5:1; es ändert sich praktisch kaum bei der Variation des Lösungsmittels. Die Versuche wurden in Äther und Benzol durchgeführt.

[20]) Soc. 1936. 398.

Umlagerung in die *trans*-Form: Bei der Umlagerung des Methylesters der Säure vom Schmp. 159° mit Na-äthylat-lösung, gewinnt man zur Hauptsache die *trans*-Säure vom Schmp. 112°, die durch ihr Anilid vom Schmp. 158—159° charakterisiert wurde.

Die katalytische Hydrierung der *cis*-Säure gelingt nur bei äußerster Reinheit der Substanz in Eisessiglösung mit Pt-dioxyd als Katalysator verhältnismäßig glatt. Nach dem Verdampfen des Eisessigs i. V. hinterbleibt die *cis*-2-Phenyl-4-methyl-hexahydro-benzoesäure als viskoses Öl, das mit Acetonitril angerieben im Verlauf einiger Tage kristallisiert. Schmp. 94° (aus Ligroin).

$C_{14}H_{18}O_2$ (218)	Ber.	C 77,1	H 8,2
	Gef.	» 76,9	» 8,3

Methylester. Die Veresterung mit Diazomethan führt zu einem Monomethylester vom Schmp. 49° (aus wenig Methanol).

$C_{15}H_{20}O_2$ (232)	Ber.	C 77,6	H 8,6
	Gef.	» 77,5	» 8,5

Umlagerung in die *trans*-Säure. 1,5 g des Methylesters werden durch 5-stündiges Kochen mit einer 15-proc. Na-methylat-lösung umgelagert. Nach der üblichen Aufarbeitung bleibt die *trans*-Säure kristallin zurück. Schmp. 107° (aus Ligroin).

$C_{14}H_{18}O_2$ (218)	Ber.	C 77,1	H 8,2
	Gef.	» 77,3, 77,3	» 8,3, 8,4

Mit der Ausgangssäure gemischt, gibt die neue Säure eine starke Schmp.-depression.

Den zugehörigen Methylester erhält man beim Behandeln der Säure mit überschüssiger Diazomethan-lösung. Schmp. 79° (aus Petroläther).

$C_{15}H_{20}O_2$ (232)	Ber.	C 77,6	H 8,6
	Gef.	» 77,7, 77,8	» 8,4, 8,6

Dehydrierung zur 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (VIII)

3,6 g Addukt werden mit 1 g Schwefel innig vermischt und 2 Stunden lang in einem Ölbad auf 230° erhitzt. Nach dem Erkalten löst man die Schmelze in 10-proc. Soda-lösung, filtriert vom Ungelösten ab und oxydiert die ungesättigten Anteile mit Wasserstoff-superoxyd. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure äthert man erschöpfend aus, trocknet den Ätherauszug über $CaCl_2$ und verdampft ihn i. V. Die 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure bleibt als farblose Kristallmasse zurück, die nach dem Umlösen aus Essigester bei 165° schmilzt.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,3	H 5,6
	Gef.	» 79,4	» 5,7

Die Dehydrierung der *trans*-Säure vom Schmp. 112° führt, auf die gleiche Weise ausgeführt, zur selben 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure.

Vergleichs-synthesen der 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure-1 (VIII)

a) aus Isopren (VI) und Zimtsäure-methylester

b) aus Styrol und Sorbinsäure-methylester (VII)

a) 12 g Zimtsäure-methylester und 17 g Isopren werden unter Zusatz von 0,3 g Hydrochinon 8 Stunden in einem Bombenrohr auf 180° erhitzt. Das erhaltene ölige Reaktionsprodukt unterwirft man einer Destillation i. V. Nach einem Vorlauf von etwa 7 g gewinnt man die Hauptmenge bei 152—161°/15 mm als farbloses Öl in einer Ausbeute von 13 g. Der Destillationsrückstand beträgt 5,3 g.

Die Hauptfraktion wird 5 Stunden lang mit einer 25-proc. methylalkoholischen Kalilauge unter Rückfluß gekocht. Die alkalische Lösung säuert man nach dem Verdünnen mit Wasser an und äthert sie erschöpfend aus. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers erhält man als Rückstand ein mit Kristallen durchsetztes Öl, das auf Ton abgepreßt wird. Die so gewonnene 2-Phenyl-4-methyl-Δ^4-tetrahydro-benzoesäure wird zunächst aus verd. Methanol, später aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 126°.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,8	» 7,4

Die Dehydrierung mit Schwefel führt zur 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (VIII) vom Schmp. 165°.

b) 8 g Sorbinsäure-methylester[21]), 12 g Styrol und 0,5 g Hydrochinon werden in einem Bombenrohr 5 Stunden auf 200° erhitzt. Der Rohrinhalt stellt eine gelbe, zähe Masse vor, die mit Toluol herausgelöst und in einen Fraktionierkolben gebracht wird. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. destilliert das Reaktionsprodukt bei 165—169°/17 mm als schwachgelbes Öl über. Ausbeute etwa 8,5 g.

Die freie Säure erhält man durch 5-stündiges Kochen des eben beschriebenen Esters mit 25-proc. methylalkoholischer Kalilauge. Die dunkelbraun gefärbte Lösung wird nach beendeter Reaktion mit Wasser verdünnt und zur Entfernung von Neutralteilen alkalisch ausgeäthert. Man säuert die alkalische Lösung an, nimmt die Säure in Äther auf und trocknet sie über $CaCl_2$. Nach dem Verdampfen des Äthers i. V. bleibt ein Öl zurück, das allmählich durchkristallisiert. Man preßt das Rohprodukt auf Ton ab und kristallisiert es aus Acetonitril um.

Als Hauptanteil erhält man bei dieser Arbeitsweise eine Säure vom Schmp. 169°[22]) (A) und als Nebenprodukt ein in Acetonitril schwer lösliches Isomeres vom Schmp. 220° (B).

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,5 (A)	» 7,6 (A)
	»	» 77,4 (B)	» 7,5 (B)

Die Dehydrierung erfolgt in der gleichen Weise, wie sie oben bereits beschrieben ist. Dabei liefert die Säure vom Schmp. 169° in guter Ausbeute die 2-Phenyl-4-methyl-benzoesäure (VIII) vom Schmp. 165°.

Unterwirft man das Nebenprodukt vom Schmp. 220° der Dehydrierung mit Schwefel, so erhält man eine Säure vom gleichen Schmp. 220°, die sich gegen eine sodaalkalische K-permanganat-lösung als gesättigt erweist und mit der Ausgangssäure gemischt, eine starke Schmp.-depression zeigt.

Hier liegt offenbar die nach der Synthese zu erwartende 3-Phenyl-4-methyl-benzoesäure vor.

II. Dien-Synthesen mit 1-Methyl-3-aryl-butadienen[23])

3-Methyl-5-phenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure (XXI)

Die Darstellung des Methyl-phenyl-allyl-carbinols (IXa) erfolgt in Anlehnung an die Vorschrift von W. Jaworsky[24]) und A. Knorr[25]), indem man

[21]) O. Doebner, B. 33, 2651 (1900); O. Doebner, A. Wolff, B. 34, 2221 (1901).

[22]) Ihr Anilid schmilzt, aus Acetonitril umkristallisiert, bei 265°.

[23]) Die in diesem Absatz beschriebenen Versuche sind von Herrn K. H. Decker ausgeführt (Dipl.-Arbeit, Köln 1949).

[24]) B. 42, 435 (1909).

[25]) D.R.P. 544388 (I. G. Farben) Frdl. 18, 1, 180 (1933).

24 Teile Mg in 50 Teilen Äther und 50 Teilen Benzol suspendiert. Nach dem Zusatz von etwas Äthylbromid verfährt man, sobald die Reaktion in Gang gekommen ist, weiter nach der von Knorr[25]) eingehaltenen Arbeitsweise, zersetzt den Ansatz mit Ammonium-chlorid/Eis-mischung und ätherт ihn mehrmals aus. Der Ätherauszug wird fraktioniert destilliert. Dabei erhält man in 65 bis 70-proc. Ausbeute das Carbinol (IXa) als wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp. 98—110°/15 mm[26]). Die Analysen-ergebnisse deuten auf ein Gemisch aus Carbinol und Kohlenwasserstoff hin. Zur Addition wurde das Gemisch vom Sdp. 98—110°/15 mm ohne weitere Reinigung verwandt.

Addition: 16 g des oben beschriebenen Präparates, 10 g Maleinsäure-anhydrid und eine Spatelspitze Hydrochinon werden in 50 ccm Xylol gelöst. Diese Lösung versetzt man mit 30 ccm Essigsäure-anhydrid, dem wenig K-bisulfat[27]) beigemischt ist, und erhitzt sie 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden[28]). Nach dem Abkühlen scheidet sich bereits die größte Menge des Adduktes (XXI) kristallinisch ab. Einen weiteren Anteil gewinnt man durch Einengen der Mutterlaugen. Ausbeute 65 Proc. d. Th.[29]).

Das Addukt-anhydrid bildet, aus Essigester umkristallisiert, wohldefinierte Kristalle vom Schmp. 132°.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,4	H 5,8
	Gef.	» 74,7	» 6,0

Freie Säure. Man löst das Anhydrid unter Erwärmen in Soda-lösung und säuert mit Salzsäure an. Die freie Säure fällt sofort kristallin aus. Schmp. 190°[30]) (aus wäßrigem Methanol).

$C_{15}H_{16}O_4$ (260)	Ber.	C 69,2	H 6,2
	Gef.	» 69,4	» 6,2

Umlagerung in eine *trans*-Säure. Das Addukt XXI wird durch Kochen mit Methanol und Dimethyl-sulfat in den Ester überführt. Zur Umlagerung wird der ölige Ester mit einer etwa 12-proc. Na-methylat-lösung 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei der üblichen Aufarbeitung gewinnt man eine zunächst ölige Säure, die durch Abkühlen rasch zur Kristallisation gebracht wird. Schmp. 192—193° (aus wäßrigem Methanol).

$C_{15}H_{16}O_4$ (260)	Ber.	C 69,2	H 6,2
	Gef.	» 69,3, 69,3	» 6,2, 6,2

Mit der Ausgangssäure gemischt, zeigt die neue Säure eine starke Schmp.-erniedrigung.

trans-Anhydrid. 1,5 g der Säure vom Schmp. 192—193° werden mit 25 ccm Acetyl-chlorid 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Ver-

---

[25]) E. Lehmann gibt für den Kohlenwasserstoff und das Carbinol den gleichen Sdp. an, während R. Kuhn, M. Hoffer das Dien als wasserhelles Öl vom Sdp. 85—86°/15 mm beschreiben. (B. 68, 1263 [1933].)

[27]) Führt man die Addition ohne Zusatz von Essigsäure-anhydrid und K-bisulfat aus, so ist die erzielte Ausbeute wesentlich niedriger (etwa 30 Proc.).

[28]) Wir bevorzugen diese vereinfachte Methode der Wasserabspaltung vor dem Verfahren von E. Lehmann (Auftropfen des Chlorides auf geschmolzenes Ätzkali), nachdem wir uns davon überzeugt haben, daß beide Wege zu den gleichen Addukten führen.

[29]) Aus den letzten Mutterlaugen gewinnt man noch einen kleinen Anteil des Adduktes zweckmäßig in Form seiner freien Säure vom Schmp. 190°.

[30]) E. Lehmann gibt für seine Säure den Schmp. 178° an (B. 71, 1874 [1938]).

dampfen des Acetyl-chlorids i. V. bleibt das *trans*-Anhydrid als leicht gelb gefärbte Kristallmasse zurück. Aus Essigester umkristallisiert, zeigt es den Schmp. von 128° und gibt im Gemisch mit dem Anhydrid der *cis*-Säure vom Schmp. 132° eine starke Erniedrigung.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,4	H 5,8
	Gef.	» 74,2, 74,0	» 5,9, 5,9

Beim Kochen mit Wasser liefert das Anhydrid die Ausgangssäure unverändert wieder zurück.

Kocht man dagegen die *trans*-Säure vom Schmp. 192—193° 2 Stunden mit Essigsäure-anhydrid, so erhält man das Anhydrid der *cis*-Reihe.

Dehydrierung zum 3-Methyl-5-phenyl-phthalsäure-anhydrid

2 g Addukt XXI und 1,5 g Se-dioxyd werden in 80 ccm Eisessig 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten filtriert man vom ausgeschiedenen Selen ab und verdampft das Lösungsmittel i. V. Den Rückstand nimmt man mit wenig warmem Essigester auf. Beim Abkühlen scheidet sich das 3-Methyl-5-phenyl-phthalsäure-anhydrid als schwach gelb gefärbte Kristallmasse ab. Schmp. 154° (aus Essigester).

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,6, 75,7	» 4,4, 4,4

Dimethylester. 1,5 g Anhydrid werden mit 20 ccm Methanol und 2 ccm Dimethyl-sulfat 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man destilliert das Lösungsmittel i. V. weitgehend ab. Dabei scheidet sich der Dimethylester als farblose Kristallmasse ab. Schmp. 99° (aus Methanol).

$C_{17}H_{16}O_4$ (284)	Ber.	C 71,8	H 5,6	OCH_3 21,8
	Gef.	» 71,7	» 5,5	» 22,3

1-Methyl-3-phenyl-butadien und p-Chinon

6,5 g rohes, carbinolhaltiges Dien (s. Abs. 1) und 5,5 g p-Chinon werden in 25 ccm Xylol gelöst und mit einer Spatelspitze von frisch geschmolzenem K-bisulfat versetzt. Den Ansatz kocht man 8 Stunden unter Rückfluß. Nach mehrstündigem Stehen filtriert man vom Ungelösten ab und dampft das Filtrat i. V. zur Trockne ein. Dabei bleibt eine glasartige harte Masse zurück, die in warmem Äther aufgenommen wird.

Die ätherische Lösung versetzt man alsdann mit Petroläther (Sdp. 45—60°). Die weitere Aufarbeitung erfolgt in Anlehnung an E. Lehmann[31]) und führt zum Dimethyl-diphenyl-anthrachinon (Dehydrierungsprodukt von XIX oder XX). Schmp. 225° (aus Aceton).

$C_{28}H_{20}O_2$ (388)	Ber.	C 86,6	H 5,2
	Gef.	» 86,4, 86,5	» 5,4, 5,4

1-Methyl-3-phenyl-butadien und Acrylsäure (XXIV)

8 g rohes carbinolhaltiges Dien werden in 25 ccm Xylol gelöst und mit 5 g Acrylsäure, einer Spatelspitze Hydrochinon und 15 ccm Essigsäure-anhydrid zum Sieden erhitzt. Sobald die Mischung zu sieden anfängt, versetzt man sie mit einer Spatelspitze von frisch geschmolzenem K-bisulfat und erhitzt den Ansatz dann 5 Stunden unter Rückfluß. Nach beendeter Reaktion dampft man alles Flüchtige bei Wasserbad-temperatur i. V. ab, nimmt den Rückstand in Sodalösung auf und äthert ihn zunächst alkalisch aus. Der soda-alkalische Ätherauszug liefert eine geringe Menge nicht umgesetztes Carbinol zurück. Aus Essigester

[31]) B. 71, 1875 (1938); Lehmann gibt für sein Anthrachinon den Schmp. 233° an.

umkristallisiert ergibt das Rohprodukt zwei Fraktionen, die sich äußerlich scharf voneinander unterscheiden: der schwerer lösliche Anteil bildet klare Prismen vom Schmp. 145° (A), während der leichter lösliche aus Nadeln vom Schmp. 132°[32]) (B) besteht.

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 78,0 (A)	» 7,3 (A)
	»	» 78,0 (B)	» 7,3, 7,5 (B)

Das Mengenverhältnis vom höher schmelzenden Isomeren zu dem niedriger schmelzenden beträgt etwa 7:1.

Dehydrierung zur 2-Methyl-4-phenyl-benzoesäure

1 g Addukt (XXIV) vom Schmp. 145° wird mit 0,32 g Schwefel vermischt und in einem Ölbad auf 200° erhitzt. Später steigert man die Temperatur bis 240°. Nach dem Erkalten löst man das Dehydrierungsprodukt in conc. Sodalösung, oxydiert die Lösung in der Wärme mit Wasserstoff-superoxyd und säuert sie vorsichtig mit Salzsäure an. Dabei scheidet sich die 2-Methyl-4-phenyl-benzoesäure kristallin ab. Schmp. 167°[14]) (aus Essigester).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,3	H 5,6
	Gef.	» 79,2, 79,1	» 5,6, 5,6

Dehydriert man das Isomere vom Schmp. 131° in der gleichen Weise, so erhält man ebenfalls die 2-Methyl-4-phenyl-benzoesäure vom Schmp. 167°.

Methylester. Mit Diazomethan liefert die Säure vom Schmp. 167° einen Mono-methylester vom Schmp. 60° (aus Methanol).

3-Methyl-5-[2',4'-dimethyl-phenyl]-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (entspr. XXI)

Die Darstellung des Methyl-[2', 4'-dimethyl-phenyl]-allyl-carbinols (IXc) erfolgt in Anlehnung an die Angaben von W. Jaworsky[21]) und J. Mazurewitsch[33]) durch Grignard-Synthese aus 2,4-Dimethylacetophenon[34]) und Allyl-bromid. 6 g Mg werden in 20 ccm Äther suspendiert und mit etwas Äthylbromid versetzt. Sobald die Reaktion in Gang gekommen ist, versetzt man die Lösung tropfenweise unter mech. Rühren mit einem Gemisch von 37 g 2,4-Dimethyl-acetophenon und 60 g Allyl-bromid. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man den Ansatz, nachdem alles eingetragen ist, noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Daraufhin zersetzt man ihn vorsichtig mit einer Ammonium-chlorid/Eis-mischung. Nach dem Ausäthern und Aufarbeiten erhält man das Carbinol (IXc) als wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp. 130—149°/13 mm (20 g). Da ein einheitlich siedendes Carbinol nicht erhalten werden kann, ist anzunehmen, daß auch hier zum geringen Teil schon eine Wasserabspaltung stattgefunden hat.

10 g rohes Carbinol, 5 g Maleinsäure-anhydrid und eine Spatelspitze K-bisulfat werden in 25 ccm Xylol und 15 ccm Essigsäureanhydrid 6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man dampft das Lösungsmittel weitgehend ab und erhält nach mehrstündigem Stehen einen großen Teil des gebildeten Adduktes (entspr. XXI) in kristalliner Form. Schmp. 106° (aus Essigester).

$C_{17}H_{18}O_3$ (270)	Ber.	C 75,6	H 6,6
	Gef.	» 75,6, 75,7	» 6,6, 6,6

[32]) E. Lehmann gibt als Schmp. der beiden Isomeren 138° und 142° an (B. 71, 1875 [1938]).

[33]) C. 1911, II, 1921; C. 1914, I, 1999.

[34]) Das 2,4-Dimethyl-acetophenon wird nach der allgemeinen Methode von C. R. Noller u. R. Adams (Am. Soc. 46, 1892 [1924]) aus m-Xylol und Essigsäure-anhydrid in einer Ausbeute von nahezu 74 Proc. d. Th. erhalten. Sdp. 112 bis 113°/13 mm.

Freie Säure. Die öligen Restlaugen nimmt man nach dem vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels mit Soda-lösung auf, äthert alkalisch aus, säuert an und äthert erneut aus. Nach dem Verdampfen des Äthers bleibt die freie Säure kristallin zurück. Schmp. 181° (aus Essigester/Ligroin).

$C_{17}H_{20}O_4$ (288)	Ber.	C 70,8	H 7,0
	Gef.	» 70,9	» 7,1

Dehydrierung zum 3-Methyl-5-[2′,4′-dimethyl-phenyl]-phthalsäure-anhydrid

2 g Addukt vom Schmp. 106° werden mit 1,5 g Se-dioxyd in 80 ccm Essigsäure-anhydrid 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Selens, dampft man das Lösungsmittel i. V. ab. Den verbleibenden öligen Rückstand nimmt man in Essigester auf und behandelt ihn in der Wärme kurze Zeit mit Tierkohle. Mehrmals aus Essigester umkristallisiert, bildet das Produkt farblose Nadeln vom Schmp. 148—149°.

$C_{17}H_{14}O_3$ (266)	Ber.	C 76,7	H 5,3
	Gef.	» 77,1	» 5,4

Die Addition von Maleinsäure-anhydrid an das 1-Methyl-3-phenyl-butadien von R. Kuhn und M. Hoffer[35])

1 g 1-Methyl-3-phenyl-butadien und 0,75 g Maleinsäure-anhydrid sowie etwas Hydrochinon werden in 25 ccm Xylol 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisiert der größte Teil des gebildeten Adduktes in weißen Nadeln aus; den Rest gewinnt man durch Einengen der Lösung i. V., die Ausbeute beträgt insgesamt 1,3 g = 77 Proc. d. Th. Schmp. 132° (aus Essigester).

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,4	H 5,8
	Gef.	» 74,2, 74,3	» 5,9, 5,8

Im Gemisch mit dem bereits beschriebenen 3-Methyl-5-phenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (XXI) (Schmp. 132°) zeigt das so gewonnene Addukt keine Depression des Schmp.

Die Dehydrierung mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid führt zu dem ebenfalls schon oben beschriebenen 3-Methyl-5-phenyl-phthalsäureanhydrid vom Schmp. 154°.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,5, 75,5	» 4,3, 4,3

III. Trimethyl-phenyl-allen und Maleinsäure-anhydrid[36])

21 g Kohlenwasserstoff nach A. Klages[15]), 15 g Maleinsäure-anhydrid, eine Spatelspitze Hydrochinon und 30 ccm Benzol werden in einem Bombenrohr 24 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten trägt man den Rohrinhalt bei Zimmertemperatur unter mechanischem Rühren innerhalb von 5 Stunden in 200 ccm einer 25-proc. Sodalösung ein. Man trennt das Benzol ab, säuert die sodaalkalische Lösung mit HCl an und äthert erschöpfend aus. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 verdampft man den Äther i. V. Der nahezu kristalline Rückstand wird zur Befreiung von öligen Verunreinigungen mit Essigester ausgekocht.

---

[35]) B. 66, 1267 (1933). Zur Darstellung der Ausgangsstoffe wurden folgende Vorschriften benutzt: Crotonyl-chlorid: O. Wolff, Dipl.-Arbeit Köln 1949; Brom-essigsäure-methylester: B. D. Shaw, Soc. 1923, 2239; Phenyl-propenyl-keton: R. C. Fuson, C. M. Withmann, R. E. Christ, Am. Soc. 58, 2450 (1936).

[36]) Dieser Teil ist der Dipl.-Arbeit von K. Neveling, Köln 1949, entnommen.

Ausbeute an Addukt-säure (entspr. XXIX) 12 g vom Schmp. 180° (aus Essigester).

$C_{16}H_{18}O_4$ (274)	Ber.	C 70,1	H 6,6
	Gef.	» 70,2, 70,2	» 6,5, 6,5

Das zugehörige Anhydrid (XXIX) erhält man bei einstündigem Kochen der freien Säure mit Essigsäure-anhydrid. Schmp. 116° (aus Essigsäure-anhydrid).

$C_{16}H_{16}O_3$ (256)	Ber.	C 75,0	H 6,3
	Gef.	» 74,7, 74,7	» 6,5, 6,4

Dimethylester. Kocht man die Säure vom Schmp. 180° 14 Stunden lang mit Methanol und Schwefelsäure unter Rückfluß, so gewinnt man den Dimethylester nach dem Eingießen in Wasser durch mehrmalige Extraktion mit Tetrachlorkohlenstoff. Sechseckige Platten vom Schmp. 130° (aus Benzol-Ligroin).

$C_{18}H_{22}O_4$ (302)	Ber.	C 71,5	H 7,3
	Gef.	» 71,1	» 7,1

Die Dehydrierung der Addukt-säure mit Schwefel führt unter Verlust einer CH_3-Gruppe und anschließender Anhydrisierung mit Essigsäure-anhydrid zum bereits beschriebenen 3-Methyl-5-phenyl-phthalsäure-anhydrid vom Schmp. 153—154°.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,7	» 4,4

Im Gemisch mit der auf anderem Wege [37]) dargestellten Verbindung zeigt es keine Depression des Schmp.

Über Dien-Synthesen mit unsymmetrischen Addenden[1])

Der Typus 1,4-disubstituierter Diene

Von *Kurt Alder*, *Marianne Schumacher* und *Oswald Wolff*

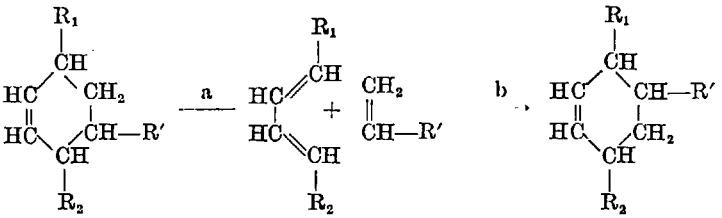
Übersicht

I. *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien und Acrylsäure.
II. *trans,trans*-Sorbinsäure-(chlorid,ester) und Acrylsäure-(chlorid,ester).
III. *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-chlorid und Acrylsäure-chlorid.
IV. Bemerkungen zur Stereochemie der Additionen.

Nach den bei einfach α-substituierten Dienen $RHC{=}CH{-}CH{=}CH_2$ aufgefundenen Regeln führt ihre Anlagerung an unsymmetrische Philodiene $R'HC{=}CH_2$ in die ortho-Reihe. Diese für eine Reihe von Dien-Synthesen nachgewiesene Orientierung der Substituenten R und R′ im Addukt gestattet für den Fall von 1,4-disubstituierten Dienen die Prognose, daß hier die beiden möglichen Reaktionen a und b miteinander konkurrieren werden.

[37]) s. o. S. 227.

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXIX. Mitt. — XXVIII. Mitt. s. A. **570**, 214 (1950). — Die Absätze I und II sind der Diss. M. Schumacher, Köln 1948, der Absatz III der Dipl.-Arbeit O. Wolff, Köln 1949, entnommen.



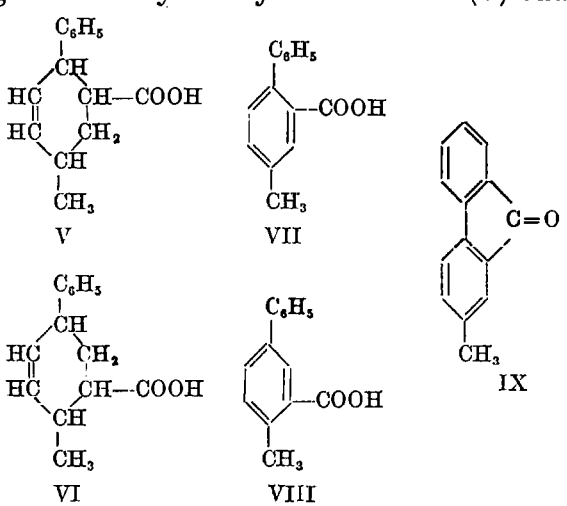
III I II IV

Das Geschwindigkeits-verhältnis $v_a : v_b$ der beiden Additionen bestimmt die Ausbeute an den Addukten (III und IV). Da es — bei gegebenem R′ — in erster Linie von der Natur der Gruppen R_1 und R_2 bestimmt wird, ist diese Klasse disubstituierter Diene mit gleichartig gebundenen Radikalen wie keine zweite dazu berufen, die Größe des Einflusses verschiedener Gruppen miteinander zu vergleichen.

Wir wählten als Objekte für das Studium von 1,4-substituierten Dienen das 1-Phenyl-4-methyl-butadien[2]) (I, $R_1 = —C_6H_5$; $R_2 = —CH_3$), die Sorbinsäure (I, $R_1 = —CH_3$; $R_2 = —COOH$) und die 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure (I, $R_1 = —C_6H_5$; $R_2 = —COOH$). Als unsymmetrisches Philodien fungierten die Acrylsäure (II, R′ = —COOH) und einige ihrer Derivate.

I. 1-Phenyl-4-methyl-butadien und Acrylsäure

Die Addition der Komponenten in siedendem Toluol führt zu den beiden möglichen Phenyl-methyl-benzoesäuren (V) und (VI). Das



V VII IX

VI VIII

[2]) Um den Zusammenhang der ganzen Gruppe deutlich herauszustellen, verwenden wir diesen Namen an Stelle des korrekteren 1-Phenyl-pentadien-1,3.

Ausbeuteverhältnis beträgt etwa 10:1. Das Hauptprodukt (V) ließ sich in zwei stereoisomeren Formen isolieren, von denen sogleich noch die Rede sein wird.

Die Konstitutionen V und VI der beiden Addukte ergeben sich aus den folgenden Beobachtungen: Beide lassen sich mit Schwefel dehydrieren zu zwei isomeren Phenyl-methyl-benzoesäuren, die zwar in der Literatur noch nicht beschrieben sind, von denen sich aber die erste nach Friedel-Crafts sehr glatt in das bekannte[3]) 2-Methyl-fluorenon (IX) überführen läßt. Sie ist mithin als 2-Phenyl-5-methyl-benzoesäure (VII) anzusprechen, während das Isomere die 3-Phenyl-6-methyl-benzoesäure (VIII) vorstellt.

Hieraus wiederum folgt für das Hauptprodukt der Anlagerung die Konstitution einer 2-Phenyl-5-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (V), während dem in geringerer Quantität anfallenden Addukt die Struktur der 3-Phenyl-6-methyl-Δ^4-tetrahydro-benzoesäure (VI) zukommt. Das Ergebnis zeigt die überlegen dirigierende Wirkung[4]), die der Phenyl-kern, verglichen mit derjenigen der Methyl-gruppe, auf die HOOC-Gruppe der Acrylsäure ausübt.

Durch katalytische Hydrierung entstehen aus den beiden Addukten (V) und (VI) leicht die entsprechenden gesättigten Säuren.

Soweit die Klärung der Strukturverhältnisse! Was den sterischen Verlauf der Addition anbetrifft, so hat er sich für den zum Hauptprodukt (V) führenden Vorgang[5]) festlegen lassen. Zunächst zeigt eine sorgfältige, im experimentellen Teil niedergelegte Analyse der Reaktionsprodukte, daß er sterisch nicht vollkommen selektiv abläuft. Vielmehr besteht das Hauptprodukt (V) aus zwei stereoisomeren Formen, die unter den von uns eingehaltenen Bedingungen in einem Mengenverhältnis von etwa 8:1 anfallen. Ihre Beziehungen zueinander und ihre Konfiguration folgen aus der Feststellung, daß sich der sterisch dominierende Anteil von V nach seiner katalytischen Hydrierung mit Na-äthylat quantitativ umlagern läßt, mithin in ihm die Gruppen —COOH und —C_6H_5 *cis*-Stellung zueinander einnehmen. Die bei seiner Umlagerung entstehende *trans*-Form erhält man erwartungsgemäß auch bei der katalytischen Hydrierung des in untergeordneter Menge auftretenden stereoisomeren Anteiles der Säure V.

Wenn man weiterhin berücksichtigt, daß dem 1-Phenyl-4-methyl-butadien die *trans,trans*-Konfiguration*) zukommt, so ist unschwer

[3]) O. Kruber, B. 65, 1394 (1932).

[4]) Auf die Natur dieser Wirkung werden wir später eingehen.

[5]) Eine sterische Untersuchung des strukturisomeren Nebenproduktes (VI) konnte aus Materialmangel vorerst noch nicht durchgeführt werden.

*) Diese Aussage bezieht sich auf den Hauptanteil des Kohlenwasserstoffes. Über seine genauere ster. Analyse vgl. eine demnächst in diesen Annalen erscheinende Untersuchung von K. Alder und M. Schumacher.

zu erkennen, daß der sterische Verlauf seiner Dien-Synthese mit Acrylsäure das für diese Vorgänge bezeichnende Bild bietet.

Wir erteilen daher dem sterischen Hauptanteil des Adduktes V die Konfiguration einer 2-*cis*-Phenyl-5-*cis*-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure-*cis* (Va). Sein bei der Addition auftretendes stereoisomeres Nebenprodukt ist die 2-*cis*-Phenyl-5-*cis*-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure-*trans* (Vb).

Auf die räumliche Lage der Methylgruppen schließen wir aus der Gültigkeit des „erweiterten *cis*-Prinzips". Danach muß sie, bezogen auf den Ring, die gleiche sein wie diejenige der Phenyl-gruppe, da das Ausgangsdien der *trans,trans*-Reihe angehört (vgl. Absatz IV).

II. Sorbinsäure-(chlorid,ester) und Acrylsäure-(chlorid,ester)

a) *Die Dien-Synthese der freien Säuren*

Unsere Wahl der Sorbinsäure als eines Repräsentanten 1,4-disubstituierter Diene war — neben ihrer leichten Zugänglichkeit und ihrer festliegenden *trans,trans*-Konfiguration — vor allem darin begründet, daß in der Literatur bereits eine Untersuchung über diesen Gegenstand vorliegt. Th. Wagner-Jauregg und E. Helmert[6]) haben die Kombinationen von Sorbinsäure-chlorid mit Acrylsäure-chlorid und von Sorbinsäure-β-chloräthyl-ester mit Acrylsäure-chlorid untersucht und dabei festgestellt, die Addition erfolge „in der Weise, daß die beiden Carboxyl-gruppen maximale Entfernung einnehmen".

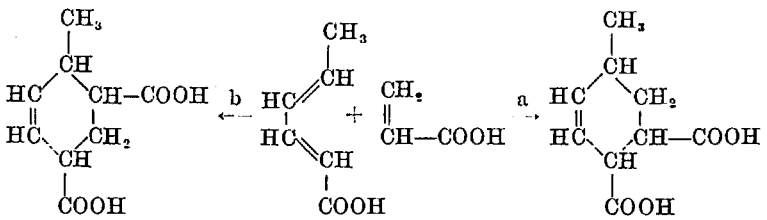
Wagner-Jauregg und Helmert haben ihre Arbeit unter präparativen Gesichtspunkten durchgeführt und dabei vermutlich auf die vollständige Erfassung dieser Vorgänge kein Gewicht gelegt. Es erscheint daher berechtigt, bevor wir auf ihre Ergebnisse zurückkommen, unsere eigenen Beobachtungen mitzuteilen.

Beim Erhitzen von freier Sorbinsäure mit wenig mehr als der für 1 Mol berechneten Menge Acrylsäure im Rohr auf 135° erhält man neben etwas polymerer Acrylsäure in fast quantitativer Ausbeute Addukte, die die Komponenten im Molverhältnis 1:1 enthalten. Dreiviertel davon fallen in kristalliner, der Rest in öliger Form an.

Der kristalline Anteil besteht aus zwei Komponenten: A (Schmp. 193—194°) und B (Schmp. 174°). Die Dehydrierung der Säure A mit Schwefel führt zur 4-Methyl-o-phthalsäure (XII), diejenige von B ergibt 4-Methyl-*iso*-phthalsäure (XIII). Die Dien-Synthese der Sorbinsäure mit der Acrylsäure verläuft mithin in beiden denkbaren Richtungen a und b. Nach den Ausbeuten an A und B zu

[6]) B. **71**, 2535 (1938).

schließen, ist die Geschwindigkeit des zweiten Vorganges etwas größer als diejenige des ersten.



XI X

XIII XII

Wir haben die Additions-temperaturen über einen Bereich von 80—160° variiert, ohne daß wir in dem Ausbeuteverhältnis der beiden isomeren Addukte wesentliche Änderungen hätten feststellen können. Bei Temperatur-erhöhung wächst der ölige Anteil, während bei Temperatur-erniedrigung die Gesamtausbeute zurückgeht.

Unsere beiden Säuren A und B treten, wie sogleich noch gezeigt werden wird, überall dort auf, wo sich die Dien-Synthese und die Aufarbeitung unter möglichst schonenden Bedingungen vollziehen.

Wir möchten daraus den Schluß ziehen, daß wir in ihnen die zu erwartenden Primär-produkte isoliert haben: Die Säure A ist mithin die 5-Methyl-Δ^3-tetrahydro-o-phthalsäure (X) und die Säure B die 6-Methyl-Δ^4-tetrahydro-iso-phthalsäure (XI). Die von Wagner-Jauregg und Helmert beschriebene Säure ist, wie sogleich noch zu zeigen sein wird, ein Umwandlungsprodukt der Säure B.

Ein weiteres Kriterium dafür, daß unsere Addukte A und B Primärprodukte der Dien-Synthesen a und b vorstellen, liegt in ihrer sterischen Konfiguration. Die Sorbinsäure stellt sicher eine *trans,trans*-Form vor und die von uns für acyclische Diene aufgestellten Orientierungsregeln, insbesondere unsere Erfahrungen bei der Dien-Synthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure[7]) und des *trans*-Piperylens[8]) mit Acrylsäure, lassen voraussehen, daß bei der

[7]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, A. 564, 79 (1949).
[8]) K. Alder, W. Vogt, A. 564, 120 (1949).

Säure A die beiden Carboxyl-gruppen und bei B die Gruppen —CH_3 und —COOH (der Acrylsäure) *cis*-Stellung zueinander einnehmen werden. Das gleiche ergibt sich für den „dritten Substituenten" in beiden Fällen, d. h. bei A für die H_3C-Gruppe, bei B für die (aus der Sorbinsäure stammende) HOOC-Gruppe, aus der Anwendung des „erweiterten *cis*-Prinzips", wonach die aus einem *trans,trans*-Dien stammenden Substituenten im Addukt auf die gleiche Ringseite zu liegen kommen müssen.

Die erste Folgerung, die sich hieraus für das Experiment ergibt, ist die Frage, ob die beiden Säuren bei Umlagerungsversuchen das gleiche Verhalten zeigen wie die hydrierten ortho- und iso-Phthalsäuren. Wir haben die Frage an den Hydrierungs-produkten der Säuren A und B, an der 4-Methyl-hexahydro-o-phthalsäure und an der 4-Methyl-hexahydro-iso-phthalsäure geprüft. Beide Säuren zeigen das erwartete Verhalten. Während der ortho-*cis*-Typ mit HCl vollständig in eine *trans*-Form umgelagert wird, erfolgt beim meta-*cis*-Typus die *trans* Umlagerung nur bis zu einem Gleichgewicht[9]).

Entstehungsweise und Verhalten unserer Säuren A und B lassen darauf schließen, daß wir es mit den Primärprodukten der Addition zu tun haben. Sie repräsentieren all-*cis*-Formen, und die Strukturausdrücke X und XI sind durch die Konfigurationsangaben zu ergänzen. Die Säure A ist die 5-*cis*-Methyl-Δ^3-tetrahydro-o-phthalsäure-*cis,cis*, während die Säure B als 6-*cis*-Methyl-Δ^4-tetrahydro-iso-phthalsäure-*cis,cis* anzusprechen ist. Für die hydrierten Säuren A und B gelten die analogen Konfigurationsausdrücke.

b) Die Dien-Synthese der Chloride

Unsere in Absatz a) mitgeteilten Ergebnisse haben es uns ermöglicht, die Beobachtungen von Wagner-Jauregg und Helmert[5]) schärfer zu analysieren, als es bislang geschah. Wir bestätigen, daß die Dien-Synthese von Sorbinsäure-chlorid mit Acrylsäure-chlorid in siedendem Xylol mit etwa 60-proc. Ausbeute zu einer kristallinen Säure vom Schmp. 280° führt, die weder mit unserer Säure A noch mit der Säure B identisch ist. Sie soll im folgenden Säure D genannt werden. In Übereinstimmung mit Wagner-Jauregg und Helmert fanden wir, daß sie bei der Dehydrierung in die 4-Methyl-iso-phthalsäure (XIII) übergeht und demzufolge — wie die Säure B — zum iso-Typus gehört. Sie ist indessen nicht das einzige Reaktionsprodukt. Vielmehr enthalten, wie wir fanden, die Mutterlaugen noch Säuren der o-Reihe, und zwar neben unserer Säure A noch eine Säure C, deren Zugehörigkeit zur ortho-Reihe außer Zweifel steht. Daß es sich bei den Säuren C und D um

[9]) Vgl. das analoge Verhalten der Hexahydro-iso-phthalsäure.

Umwandlungsprodukte der Säuren A und B handelt, ergibt sich schon allein aus der Tatsache, daß ihre Entstehung zurückgeht und schließlich ausbleibt, wenn die Dien-Synthese der Säurechloride unter milderen Bedingungen ausgeführt wird.

Wagner-Jauregg und Helmert[6]) arbeiteten in siedendem Xylol. Geht man auf die Temperatur des siedenden Toluols zurück, so erhält man die Säuren A und B. Entsprechendes gilt für die Additionen ohne Lösungsmittel: Bei 155° im Rohr sind C und D (in übrigens besonders guter Gesamtausbeute), bei 120° im Rohr A und B die Reaktionsprodukte.

Da die Frage nach dem Verlauf der Dien-Synthese von Sorbinsäure(-chlorid) mit Acrylsäure(-chlorid) als eine Kombination von unsymmetrischen Addenden durch die sekundären Umlagerungen nicht unmittelbar berührt wird, gehen wir hier auf die Natur der Übergänge A → C und B → D im einzelnen nicht näher ein. Es muß vorerst offenbleiben, ob sie rein sterischer Natur sind oder ob dabei auch Wanderungen von Doppelbindungen eine Rolle spielen. Die Entscheidung wird das Studium des oxydativen Abbaus der Säuren C und D bringen. Auch die folgenden Beobachtungen dürften für die vorliegende Frage von Interesse sein. Man erhält die Säuren C und D, wenn man die Ester der Säuren A und B der Umlagerung mit Alkoholat unterwirft.

Ferner ergab die Säure C bei der katalytischen Hydrierung eine „*trans*-Form II", die mit der „*trans*-Säure I" aus der hydrierten Ur-*cis*-Form nicht identisch ist; dagegen liefern die hydrierte Säure B bei der Umlagerung und die Säure D bei der katalytischen Hydrierung eine gleiche *trans*-Säure.

c) *Die Dien-Synthese der Ester*

Die Notwendigkeit, auch diese Ausführungsform in aller Kürze zu berühren, ergibt sich aus einer kürzlich erschienenen Mitteilung von M. W. Rigg und R. Rosenthal[10]) Sie addieren Sorbinsäure-ester an Acrylsäure-ester bei 90° und erhalten in guter Ausbeute ein Addukt, dessen Verseifung die Säure D ergibt. Die Übereinstimmung mit den Angaben von Wagner-Jauregg und Helmert[6]) liegt auf der Hand.

Wir haben die Angaben von Rigg und Rosenthal nachgearbeitet und fanden, daß unter den angegebenen Bedingungen in der Tat die Säure D auftritt, daß aber auch hier die Entstehung des ortho-Typus übersehen worden ist. Er findet sich als leichter löslicher Anteil in den Mutterlaugen.

Darüber hinaus haben wir festgestellt, daß auch die Esteraddukte — wie diejenigen der freien Säuren — primär als Derivate

[10]) Am. Soc. 71, 2865 (1949).

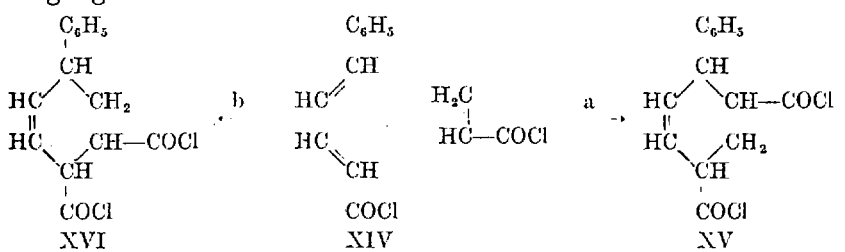
der Säuren A und B vorliegen. Wenn man sie hydriert und anschließend unter Vermeidung von hochkonzentriertem Alkali verseift, so erhält man die gleichen Säuren, wie sie auch durch Hydrierung der Säuren A und B erhalten werden.

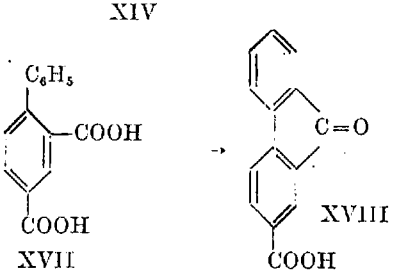
III. *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-chlorid und Acrylsäure-chlorid

Ein Vergleich der in den Absätzen I und II niedergelegten Ergebnisse läßt erkennen, daß die Wirkung der Gruppen H_5C_6-, H_3C- und HOOC- im Dien auf die HOOC-Gruppe der Acrylsäure in der angegebenen Reihenfolge abfällt. Und zwar ist diese Abnahme besonders stark beim Übergang vom Phenyl zum Methyl, schwächer beim Schritt vom Methyl zum Carboxyl.

Es liegt nahe, diese Erkenntnis an der Kombination 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure und Acrylsäure zu kontrollieren. Dabei erwies es sich als zweckmäßig, die Chloride der beiden Säuren zu verwenden und, um die Parallele zur Sorbinsäure möglichst einzuhalten, zunächst die *trans,trans*-Form von XIV für diese Versuche einzusetzen.

Das Ergebnis entsprach vollauf unseren Erwartungen. Die Überlegenheit der vom Phenyl ausgehenden Wirkung über diejenige der ClOC-Gruppe erreicht hier einen solchen Grad, daß von den beiden Vorgängen a und b nur der erste erfaßt werden konnte.





Den Beweis für die Konstitution des Adduktes XV haben wir durch seine Hydrolyse zur freien Säure und deren Dehydrierung zur 4-Phenyl-iso-phthalsäure (XVII) erbracht. Sie ließ sich nach Friedel-Crafts in die bekannte[11]) Fluorenon-carbonsäure-2 (XVIII) überführen.

[11]) E. Bamberger, S. C. Hooker, A. **229**, 158 (1885).

Danach kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Addition nach Schema a verläuft und zum Dichlorid der 4-Phenyl-Δ^5-tetrahydro-iso-phthalsäure (XV) führt. Demzufolge ist ein bei der katalytischen Hydrierung der freien Säure von XV entstehendes Produkt als 4-Phenyl-hexahydro-iso-phthalsäure anzusehen. Wir haben die Addition bei Raumtemperatur und bei 90—100° durchgeführt und in beiden Fällen das gleiche einheitliche Addukt gewonnen. Diese Einheitlichkeit bezieht sich nicht allein auf die Struktur von XV, sondern auch auf dessen Konfiguration. Dieser Befund erscheint um so bemerkenswerter als bei der Addition innerhalb des Schemas a nicht weniger als vier Stereoisomere von XV denkbar sind. In unserer Säure nehmen die beiden Carboxyl-gruppen *cis*-Stellung zueinander ein; sie selbst sowohl wie ihr Hydrierungsprodukt geben beide — ohne Konfigurationsänderung — ein definiertes Anhydrid. In der Reihe der Hexahydro-iso-phthalsäuren ist diese Fähigkeit bekanntlich ein Reservat der *cis*-Formen. Die Entscheidung darüber, ob auch die Phenyl-gruppe auf gleicher Seite der Ringebene haftet wie die beiden Carboxyl-gruppen oder nicht, ergibt sich aus den Erfahrungen mit *trans*-1-Aryl-butadienen, wo bei der Dien-Synthese mit Acrylsäure in mehreren Fällen die Entstehung von *cis*-Anordnungen der Gruppen H_5C_6— und HOOC— erwiesen ist[12]). Es müssen daher im Addukt alle drei Substituenten auf einer Seite der Ringebene liegen. Die Säure XV und ihr Hydrierungs-produkt sind „all-*cis*"-Formen.

Die Umlagerung der hydrierten Säure nach A. v. Baeyer mit Salzsäure im Rohr führt zu einem Gemisch der beiden denkbaren *trans*-Formen, die im experimentellen Teil beschrieben sind. Eine von ihnen konnte auch auf einem zweiten Wege erhalten werden. Wie das Sorbinsäure-chlorid so gibt auch das Chlorid der *trans, trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure bei der Dien-Synthese mit Acrylsäure bei erhöhter Temperatur nicht die normale Primärform A, sondern ein Umwandlungsprodukt B. Die katalytische Hydrierung dieser Säure führt zu einer der beiden durch Umlagerung erhaltenen *trans*-Säuren.

IV. Bemerkungen zur Stereochemie der Additionen

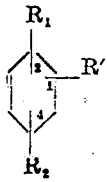
Der leitende Gesichtspunkt der vorliegenden Arbeit war die Frage nach dem strukturellen Verlauf der hier beschriebenen Dien-Synthesen, genauer, die Frage nach der Stellung der Substituenten R_1, R_2 und R′ in den Addukten. Diese Aufgabe ist, wie sich zeigen ließ, durchweg einfach zu lösen, wenn sie sich auf die Struktur der Reak-

[12]) Vgl. z. B. K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, A. 565, 135 (1950); K. Alder, K. H. Decker, R. Lienau, A. 570, 214 (1950).

tionsprodukte beschränkt; geeignete Dehydrierungsoperationen geben bereits die Möglichkeit, das Problem auf eine Ortsbestimmung am aromatischen System zurückzuführen.

Es kann indessen nicht bestritten werden, daß ein solches Vorgehen die vorliegende Aufgabe nur unvollständig löst. Die Diene $R_1HC{=}CH{-}CH{=}CHR_2$ existieren bekanntlich im allgemeinen Fall ($R_1 \neq R_2$) in vier geometrischen Formen, von denen in den vorliegenden Beispielen jeweils die *trans,trans*-Form als Ausgangsmaterial diente. Das Reaktionsprodukt mit Acrylsäure weist in seiner Formel (XIX) drei Asymmetriezentren auf und ist daher in vier rac. Raumformen (α—δ) denkbar.

XIX



$\underline{R_1\ R'\ R_2}$ (α) $\quad \underline{\underline{R_1\ R'}}_{R_2}$ (γ)

$\underline{\underline{R_1\quad R_2}}_{R'}$ (β) $\quad \underline{\underline{R'\ R_2}}_{R_1}$ (δ)

Die Erfahrung zeigt, daß im allgemeinen, d. h. bei Vermeidung von Sekundär-reaktionen durch Wahl möglichst milder Reaktionsbedingungen ein sterischer Typus allein oder in stark überwiegender Quantität entsteht. Als Ergänzung zur Frage nach der Struktur der Addukte gesellt sich die Notwendigkeit ihrer Zuordnung zu einer der vier Konfigurationen α—δ.

Es wird das Ziel einer späteren Arbeit sein, zu zeigen, daß die allgemeine Lösung dieser Aufgabe mit Hilfe von drei Regeln möglich ist, die in vielfältiger Erfahrung verankert, gerade auf Fälle wie die vorliegenden mit Vorteil anzuwenden sind.

Der Sinn und Inhalt der ersten beiden von ihnen wird bei Vorgängen nach Art der in dieser Untersuchung behandelten erkennbar. Sie besagen, daß bei Dien-Synthesen nicht allein die Konfiguration des Philodiens („*cis*-Prinzip"), sondern zugleich auch diejenige der Dien-Komponente unverändert in das Addukt eingeht. Dieser Satz, den wir als „Prinzip von der Erhaltung der Dien-Konfiguration" kennzeichnen wollen, wird später an besonders geeigneten Objekten abgeleitet werden[13]).

[13]) Den Beweis für diesen wichtigen Satz, der für die Behandlung acyclischer Diene von großer Bedeutung ist, haben wir auf verschiedenen Wegen geführt. In diesem Zusammenhang sind bislang untersucht: Die Dien-Synthese der Muconsäure (H. Vagt, Diss. Köln 1946), des 1,4-Diphenyl-butadiens (H. Vagt, Diss. Köln 1946, M. Schumacher, Diss. Köln 1948), des *trans,trans*- und *trans-cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadiens (M. Schumacher, Diss. Köln 1948), des *cis*- und *trans*-1-Äthyl-butadiens, des *trans,trans*- und des *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadiens (W. Vogt, Dipl.-Arbeit Köln 1948; Diss. Köln 1950), sowie schließlich des *trans, trans*- und des *trans,cis*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters (M. Schumacher, Diss. Köln 1948). Mit der Herausgabe dieses Versuchsmaterials sind wir beschäftigt.

Auf den vorliegenden Fall angewendet, sagt er aus, daß die Substituenten R_1 und R_2, die im Dien *trans,trans*-Stellung einnehmen, im Addukt (XIX) auf der gleichen Ringseite liegen. Mit dieser Forderung sind die Konfigurationen γ und δ unvereinbar.

Die Entscheidung zwischen der noch verbleibenden Alternative α oder β erfolgt durch das „allgemeine Orientierungs-schema", das die dritte der oben genannten Regeln vorstellt. Man überzeugt sich leicht davon, daß mit seiner Hilfe die Konfiguration β ausgeschlossen und α als gültig festgelegt wird; d. h. die Addukte von *trans,trans*-Dienen $R_1HC{=}CH{-}CH{=}CHR_2$ mit Philodienen $H_2C{=}CH{-}R'$ sind „all-*cis*"-Formen, bei denen die drei Substituenten auf der gleichen Ringseite haften.

Aus dieser Erkenntnis ergibt sich die Frage, wie weit unsere in dieser Arbeit mitgeteilten Beobachtungen mit ihr im Einklang stehen. Sie seien im folgenden noch einmal zusammengefaßt:

I. Für das 1-Phenyl-4-methyl-butadien-1,3 liegt die *trans,trans*-Konfiguration fest. Im Addukt XIX ($R_1 = C_6H_5$, $R' = COOH$ und $R_2 = CH_3$) kann durch die in Absatz I beschriebenen Umlagerungsversuche die *cis*-Stellung der Gruppen C_6H_5 und COOH als erwiesen gelten. Sie sind eine neue Bestätigung der früher an anderen *trans*-Aryl-dienen bei der Dien-Synthese mit Acrylsäure gewonnenen Einsichten.

Für die räumliche Lage des Methyls liegen noch keine direkten experimentellen Argumente vor.

II. Für die Sorbinsäure und ihre Derivate steht die *trans,trans*-Konfiguration außer Zweifel.

a) In der Säure A (XIX, $R_1 = COOH$, $R' = COOH$ und $R_2 = CH_3$) ist die *cis*-Konfiguration der beiden ortho-ständigen Carboxyl-gruppen durch Umlagerungsversuche gesichert. Sie steht überdies im Einklang mit dem sterischen Verlauf der analogen Dien-Synthese von *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure[7]).

b) Für die Säure B (XIX, $R_1 = CH_3$, $R' = COOH$ und $R_2 = COOH$) kann durch das Verhalten ihres Hydrierungs-produktes bei der Umlagerung die Konfiguration einer *cis*-Hexahydro-iso-phthalsäure als erwiesen gelten. Die *cis*-Stellung der CH_3-Gruppe zu den Carboxyl-gruppen ergibt sich aus dem analogen sterischen Verlauf von *trans*-Piperylen mit Acrylsäure[8]).

III. Bei der 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure haben wir es sicher mit einem *trans,trans*-Dien zu tun.

Für die Stellung der Substituenten im Addukt (XIX, $R_1 = C_6H_5$, $R' = COOH$ und $R_2 = COOH$) liegen die folgenden Argumente vor: Sowohl das Addukt als auch sein Hydrierungs-produkt geben definierte Anhydride, was nach allen Erfahrungen in der Reihe der Hexahydro-iso-phthalsäuren ein Kennzeichen der *cis*-Form ist. Daß darüber hinaus auch die ortho-ständigen Gruppen C_6H_5 und COOH *cis*-Stellung zueinander einnehmen, darf aus dem wiederholt festgestellten analogen sterischen Verlauf der Dien-Synthese von *trans*-1-Aryl-substituierten Dienen mit Acrylsäure gefolgert werden.

Diese Zusammenfassung läßt erkennen, daß alle bisher vorliegenden experimentellen Tatsachen entweder — wie in den Fällen IIb und III — die „all-*cis*"-Konfiguration α beweisen, oder aber zum

mindesten — wie bei den sterisch noch unvollständig festliegenden Fällen I und IIa — mit ihr vereinbar sind. Beobachtungen, die im Widerspruch zu ihr stehen, sind bislang nicht bekannt geworden, wohl dagegen viele Bestätigungen, die bei der Untersuchung anderer Objekte gewonnen wurden.

Beschreibung der Versuche

1-Phenyl-4-methyl-butadien und Acrylsäure

2-cis-Phenyl-5-cis-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure-cis (V)
und 3-Phenyl-6-methyl-Δ^4-tetrahydro-benzoesäure (VI)

24 g 1-Phenyl-4-methyl-butadien-1,3[14]), 18 g Acrylsäure und eine Spatelspitze Hydrochinon werden in 100 ccm Toluol 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten saugt man vom ausgeschiedenen Hydrochinon ab und engt die Toluollösung etwa auf die Hälfte ein. Dabei kristallisiert ein wohldefiniertes farbloses Addukt (rund 16 g) aus, das roh bei 153° schmilzt. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester steigt der Schmp. auf 159° an (Säure Va).

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,7	» 7,4

Diese Säure wurde zur Charakterisierung über ihren Methylester nach D. V. N. Hardy[15]) in ihr Anilid vom Schmp. 207° überführt.

Bei weiterem Einengen der Toluol-lösung erhält man einen zweiten kristallinen Anteil (etwa 4 g), der roh bei 140—147° schmilzt und im wesentlichen die gleiche Säure enthält wie die Spitzenfraktion.

Aus den öligen Mutterlaugen, die einen starken Geruch nach unverändertem Ausgangs-kohlenwasserstoff besitzen, scheiden sich auch nach tagelangem Stehen keine Kristalle ab. Man versetzt sie daher in der Kälte mit einer gesättigten Soda-lösung. Dabei kristallisiert alsbald ein festes Na-salz aus, von dem man scharf absaugt. Bei seiner Zersetzung mit Salzsäure erhält man eine farblose kristalline Säure, die nach dem Umlösen aus Acetonitril den Schmp. von 144—146° zeigt und im Gemisch mit der oben beschriebenen Säure vom Schmp. 159° eine starke Depression ergibt. Die neue Säure erweist sich durch die im folgenden beschriebenen Umsetzungen als die 3-Phenyl-6-methyl-Δ^4-tetrahydro-benzoesäure (VI).

$C_{14}H_{16}O_2$ (216)	Ber.	C 77,8	H 7,4
	Gef.	» 77,5	» 7,6

Das sodaalkalische Filtrat des Na-salzes wird zur Entfernung von Kohlenwasserstoff-resten ausgeäthert. Man säuert es darauf mit verd. Salzsäure an und äthert erschöpfend aus. Nach dem Trocknen der Ätherlösung und dem Verdampfen des Äthers erhält man beim Anreiben einen Kristallbrei, der auf Ton abgepreßt wird. Beim Umlösen aus Acetonitril gewinnt man auf diese Weise als Spitzenfraktion die bereits beschriebene Säure Va vom Schmp. 159°.

Aus den Acetonitril-mutterlaugen kristallisiert schließlich in Form von charakteristischen Nadelbüscheln in geringer Menge eine dritte Säure aus, die roh bei 85° und nach dem Umkristallisieren aus wenig Essigester bei 90—91° schmilzt.

---

[14]) A. Klages, B. **40**, 1769 (1907).
[15]) Chem. Soc., **1936**, 398.

Im Gemisch mit den beiden Säuren vom Schmp. 159° bzw. 144° zeigt sie eine starke Depression. Es handelt sich hierbei um die weiter unten beschriebene 2-*cis*-Phenyl-5-*cis*-methyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure-*trans* (Vb)[16].

$C_{14}H_{16}O_2$ (216) Ber. C 77,8 H 7,4
Gef. » 77,7, 78,0 » 7,5, 7,4

Das Gewichtsverhältnis der drei isolierten Säuren (Va) (Vb) und (VI) beläuft sich bei der von uns eingehaltenen Arbeitsweise auf etwa 8:1:1.

a) *Umsetzungen der Säure V*

Dehydrierung: 3 g der Säure Va vom Schmp. 159° werden mit 0,8 g Schwefel in einem Ölbad auf 230° erhitzt. Die lebhafte Schwefelwasserstoffentwicklung ist bereits nach 15 Minuten beendet. Zur Vervollständigung der Reaktion setzt man das Erhitzen noch 20 Minuten lang fort und steigert dabei die Temperatur schließlich auf 240°. Das harzartige Reaktionsprodukt wird mit conc. Sodalösung ausgekocht und vom öligen Rückstand durch Filtration befreit. Die übliche Aufarbeitung führt zu der in der Literatur noch nicht beschriebenen 2-Phenyl-5-methyl-benzoesäure (VII) vom Schmp. 155° (aus Acetonitril).

$C_{14}H_{12}O_2$ (212) Ber. C 79,3 H 5,6
Gef. » 79,4, 79,3 » 5,7, 5,7

2-Methyl-fluorenon (IX). 1,2 g der 2-Phenyl-5-methyl-benzoesäure werden mit einem Überschuß von Thionyl-chlorid zweieinhalb Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Thionyl-chlorids i. V. bleibt das Chlorid kristallinisch zurück. Es wird ohne vorherige Reinigung in etwa 100 ccm Schwefel-kohlenstoff gelöst, mit 1,2 g frisch sublimiertem Al-chlorid versetzt und $3^1/_2$ Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Man verdampft das Lösungsmittel i. V. und zersetzt den Rückstand mit verd. Salzsäure. Dabei fällt das 2-Methyl-fluorenon in Form von gelben Flocken aus, die man in Äther aufnimmt. Die über $CaCl_2$ getrocknete Äther-lösung hinterläßt beim Verdampfen das 2-Methyl-fluorenon (IX) als leuchtend gelb gefärbte Kristallmasse, die mehrmals aus Ligroin umkristallisiert den in der Literatur[3]) angegebenen Schmp. von 92° hat.

$C_{14}H_{10}O$ (194) Ber. C 86,6 H 5,1
Gef. » 86,7 » 5,3

Katalytische Hydrierung von V. 2,1 g der *cis*-Säure vom Schmp. 159° nehmen bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff auf. Die hydrierte Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 135 bis 136°. Gegen eine sodaalkalische K-permanganat-lösung verhält sie sich als gesättigt.

$C_{14}H_{18}O_2$ (218) Ber. C 77,1 H 8,2
Gef. » 77,0, 76,9 » 8,4, 8,5

Umlagerung der hydrierten Säure in ihre *trans*-Form: Zu einer Lösung von 1,5 g Natrium in 15 ccm abs. Äthylalkohol fügt man 1,2 g des Methylesters der oben beschriebenen Säure hinzu, den man durch Verestern der Säure mit Diazomethan vorher bereitet hat. Man erhitzt den Ansatz 5 Stunden unter Rückfluß. Bei der üblichen Aufarbeitung fällt eine zunächst ölige Säure an, die erst nach längerem Stehen durchkristallisiert. Schmp. 87° (aus Essigester).

$C_{14}H_{18}O_2$ (218) Ber. C 77,1 H 8,2
Gef. » 77,0, 77,0 » 8,4, 8,3

[16]) Das nach der Methode von D. V. N. Hardy (l. c.) aus dieser Säure dargestellte Anilid schmilzt bei 172—173°.

Katalytische Hydrierung der Säure Vb. 1,2 g Säure vom Schmp. 91° werden in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist die für eine Doppelbindung berechnete. Aus Ligroin umkristallisiert, zeigt die hydrierte Säure den Schmp. 87° und gibt im Gemisch mit der durch Umlagerung gewonnenen *trans*-Säure keine Depression.

$C_{14}H_{18}O_2$ (218)	Ber.	C 77,1	H 8,2
	Gef.	» 77,0, 77,1	» 8,5, 8,5

b) *Umsetzungen der Säure VI*

Dehydrierung. 1,5 g der Säure VI werden mit 0,4 g Schwefel in einem Ölbad auf 230° erhitzt. Die Schwefelwasserstoff-entwicklung läßt bereits nach 15 Minuten nach. Man erhitzt noch kurze Zeit und arbeitet den Ansatz in bekannter Weise auf. Der Schmp. der in der Literatur noch nicht beschriebenen 3-Phenyl-6-methyl-benzoesäure (VIII) liegt bei 209—210°.

$C_{14}H_{12}O_2$ (212)	Ber.	C 79,3	H 5,6
	Gef.	» 79,4, 79,2	» 5,9, 5,7

Hydrierung. 2,3 g der Säure VI werden in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator hydriert. Dabei wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Schmp. 142—143° (aus Essigester).

$C_{14}H_{18}O_2$ (218)	Ber.	C 77,1	H 8,2
	Gef.	» 76,9	» 8,4

Die Säure erweist sich gegen eine sodaalkalische K-permanganat-lösung als gesättigt.

II. Sorbinsäure-(chlorid, ester) und Acrylsäure-(chlorid, ester)

a) *Dien-Synthese der freien Säuren*

11,2 g Sorbinsäure[17]), 8 g Acrylsäure und eine Spatelspitze Hydrochinon werden in einem Bombenrohr 5 Stunden auf 135° erhitzt. Der Rohrinhalt stellt eine gelbe zähe Masse vor, die nach dem Anreiben mit wenig Acetonitril im Verlauf von 2—3 Tagen größtenteils kristallisiert. Der feste Anteil, rund 14 g, wird abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Dabei fallen geringe Mengen unlösliche Polymere an. Der Schmp. des kristallinen Rohprodukts liegt unscharf bei etwa 150°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester steigt der Schmp. der Spitzenfraktion auf 193—194° an. Wie aus den weiteren Umsetzungen hervorgeht, stellt diese Verbindung die 5-*cis*-Methyl-Δ^3-tetrahydro-o-phthalsäure-*cis*,*cis* (X) vor.

$C_9H_{12}O_4$ (184)	Ber.	C 58,7	H 6,5
	Gef.	» 58,8, 58,7	» 6,5, 6,6

Aus den anfallenden Mutterlaugen erhält man bei langsamer Kristallisation zwei verschiedene Kristalltypen: harte durchsichtige Blöcke, neben matten Drusen. Durch mechanische Auslese lassen sie sich weitgehend voneinander trennen. Die ersten sind identisch mit der soeben beschriebenen o-*cis*-Säure (X) vom Schmp. 193—194°. Die Kristalldrusen zeigen nach dem Umkristallisieren aus Essigester einen Schmp. von 174°. Es handelt sich hier um die 6-*cis*-Methyl-Δ^4-tetrahydro-iso-phthalsäure-*cis*,*cis* (XI), wie weiter unten gezeigt werden wird.

$C_9H_{12}O_4$ (184)	Ber.	C 58,7	H 6,5
	Gef.	» 58,4	» 6,2

[17]) O. Doebner, B. 33, 2140 (1900).

Die beiden isomeren Säuren im festen Anteil treten in annähernd gleicher Menge auf[18]). Eine Variation der Temperatur ändert an dem Mengenverhältnis praktisch nichts, wenigstens nicht bis zu Temperaturen von 160° (im Bombenrohr). Allerdings ist hier die Ausbeute an kristallinem Addukt geringer, die Menge des zurückbleibenden Öles höher.

Mildere Bedingungen wie Kochen in Benzol oder Erhitzen der Komponenten auf dem siedenden Wasserbad liefern bei geringerer Gesamtausbeute, neben unverändertem Ausgangsmaterial, ebenfalls die beiden Säuren in fast gleicher Menge.

Sowohl die o-*cis*-Säure (X) als auch die m-*cis*-Säure (XI) geben je ein öliges Anhydrid, die bisher nicht kristallin erhalten werden konnten. Bei längerem Kochen mit Wasser liefern sie die Ausgangssäuren wieder zurück.

Umsetzungen der Säure X

1. Dehydrierung. 0,6 g o-*cis*-Säure (X) werden zur Überführung in das Anhydrid kurze Zeit über den Schmp. hinaus erhitzt. Man vermischt das Anhydrid mit 0,7 g Schwefel und erhitzt den Ansatz auf 220°, wobei eine lebhafte H_2S-Entwicklung eintritt. Die Hauptreaktion ist bereits nach etwa 10 Min. beendet. Man setzt das Erhitzen noch 15 Min. lang fort und steigert dabei die Temperatur auf 235°. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man die 4-Methyl-o-phthalsäure (XII) vom Schmp. 153° (aus Essigester). Sie zeigt im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft[19]) keine Depression.

2. Hydrierung zur 4-*cis*-Methyl-hexahydro-o-phthalsäure-*cis,cis*. 1 g Säure wird in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator hydriert. Dabei wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff rasch absorbiert. Die nach dem Verdampfen des Eisessigs i. V. hinterbleibende kristalline Säure wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 173° (u. Z.).

$C_9H_{14}O_4$ (186)	Ber.	C 58,0	H 7,5
	Gef.	» 58,2, 58,1	» 7,7, 7,5

Gegen eine sodaalkalische K-permanganat-lösung erweist sich die Säure als gesättigt.

Umlagerung in eine trans-Form. 0,5 g der gesättigten Säure werden mit der 20-fachen Menge rauchender HCl 5 Stunden im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Nach dem Verdampfen der Salzsäure i. V. hinterbleibt ein fester Rückstand, der nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser den Schmp. 176° zeigt. Mit der Ausgangssäure gemischt, zeigt die neue Säure eine starke Depression.

$C_9H_{14}O_4$ (186)	Ber.	C 58,0	H 7,5
	Gef.	» 58,2, 58,2	» 7,4, 7,4

3. Umlagerung Säure-A → Säure-C: Man überführt die Säure-A (X) mit Diazomethan in ihren Dimethylester und kocht diesen 5 Stunden mit einer etwa 10-proc. Na-äthylat-lösung unter Rückfluß. Nach Zusatz von Wasser dampft man den Alkohol ab, säuert die alkalische Lösung an und äthert sie erschöpfend aus. Der saure Ätherauszug hinterläßt nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers die Säure-C. Schmp. 228° (aus Essigester).

$C_9H_{12}O_4$ (184)	Ber.	C 58,7	H 6,5
	Gef.	» 59,0	» 6,7

[18]) Unterwirft man den öligen Rest (4 g) der Dehydrierung mit Schwefel, so gewinnt man daraus, neben einem teerigen Produkt, noch 2 g 4-Methyl-iso-phthalsäure, so daß sich der Gesamtanteil der Ausbeute an iso-Form erhöht. Die leichter lösliche o-Verbindung konnte hier nicht nachgewiesen werden.

[19]) St. v. Niementowski, M. 12, 625 (1891). Bequem erhält man die Säure durch Addition von Isopren an Maleinsäure-anhydrid und darauffolgende Dehydrierung.

Die Hydrierung der Säure-C in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator führt zu einer Säure vom Schmp. 178—179° (aus Wasser). Sie gibt mit der Perhydro-säure-A (Schmp. 173°) und mit deren Umlagerungsprodukt vom Schmp. 176° starke Schmp.-depressionen.

Umsetzungen der Säure XI

1. Dehydrierung[20]. Sie erfolgt analog der für die Säure-A gegebenen Vorschrift. Die 4-Methyl-iso-phthalsäure (XIII) wird ihres hohen Schmp. wegen gleich mit Diazomethan in den Dimethylester überführt. Schmp. 79° (aus Methanol).

$C_{11}H_{12}O_4$ (208) Ber. C 63,5 H 5,8
Gef. » 63,8, 63,8 » 5,8, 5,8

Mit einem Vergleichspräparat anderer Herkunft[21]) gemischt, zeigt der Dimethylester keine Depression.

2. Umlagerung Säure B → Säure D. 0,5 g der ungesättigten Säure-B (XI) werden mit einer 10-proc. Na-äthylat-lösung 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei der üblichen Aufarbeitung erhält man ein Säure-gemisch von unscharfem Schmp. Der Schmp. der Spitzenfraktion steigt nach mehrmaligem Umlösen aus Ameisensäure auf 276°. Die Mischprobe mit einem auf anderem Wege hergestellten Vergleichspräparat (Schmp. 280°)[6]) zeigt keine Depression. Die Ausbeute an Umlagerungsprodukt ist gering. In den Essigester-mutterlaugen konnte noch unveränderte *cis*-Säure nachgewiesen werden.

3. Die Hydrierung der Säure-B erfolgt in Eisessig-lösung mit Pt-oxyd als Katalysator. Dabei wird rasch die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Eisessigs i. V. bleibt die hydrierte Säure-B als farblose Kristallmasse zurück. Schmp. 195—196° (Nadeln aus Wasser).

$C_9H_{14}O_4$ (186) Ber. C 58,0 H 7,5
Gef. » 58,2, 58,2 » 7,6, 7,6

Umlagerung der Perhydro-säure-B → Perhydro-säure-D. Wird die hydrierte Säure 6 Stunden mit der 20-fachen Menge rauchender HCl im Bombenrohr erhitzt, so erhält man ein Säuregemisch von unscharfem Schmp. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser gewinnt man als schwerer löslichen Anteil eine Säure vom Schmp. 202—203° (Kristallstäbchen).

Sie erweist sich als identisch mit einer aus der Säure-D vom Schmp. 278° durch katalytische Hydrierung gewonnenen Verbindung vom gleichen Schmp.

Die Umlagerung erfolgt auch hier nur bis zu einem Gleichgewicht, das aber mehr auf seiten der *trans*-Form liegt.

b) *Sorbinsäure-chlorid und Acrylsäure-chlorid*

1. *In Toluol.* Erhitzt man 5 g Sorbinsäure-chlorid, 4 g Acrylsäure-chlorid und 5 ccm Toluol 7 Stunden unter Rückfluß, so erhält man nach dem Abdestillieren des Toluols ein fast farbloses Additionsprodukt, das ohne vorherige Destillation unter mechanischem Rühren tropfenweise in 40 ccm Wasser eingetragen wird. Die Hydrolyse erfolgt allmählich im Verlaufe von einigen Stunden. Das feste Reaktionsprodukt saugt man ab. Die wäßrige Mutterlauge wird stark eingeengt und dann mehrmals ausgeäthert. Die so erhaltenen rohen Säuren werden aus Essigester umkristallisiert.

---

[20]) Die Dehydrierung der Säure-D (s. u.) dieser Reihe mit Brom ist bereits bei Th. Wagner-Jauregg u. E. Helmert (B. 71, 2535 [1938]) beschrieben.

[21]) W. H. Bentley, W. H. Perkin, jr., Soc. 1897, 176.

Der in Wasser schwer lösliche Anteil stellt die fast reine o-*cis*-Säure-A (X) vom Schmp. 194° vor, während die aus den wäßrigen Mutterlaugen gewonnene Fraktion zunächst ein Gemisch aus den Säuren A und B vorstellt, die durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester und mechanische Auslese (s. o. S. 243) weitgehend voneinander getrennt werden können.

Die von Th. Wagner-Jauregg und E. Helmert angegebene m-Säure-D vom Schmp. 280° findet sich bei dieser Arbeitsweise nicht unter den Reaktionsprodukten.

2. *In Xylol.* Eine Lösung von 10 g Sorbinsäure-chlorid, 8 g Acrylsäure-chlorid und 7 ccm Xylol werden 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei steigt die Innentemperatur von etwa 128° auf 158° an; die Lösung färbt sich bräunlich. Nach dem Abdestillieren des Xylols hinterbleibt ein dunkelgefärbtes Öl, das bei 120—130°/3 mm siedet. Das leicht gelb gefärbte Destillat wird unter lebhaftem Turbinieren in Wasser eingetragen. Die Hydrolyse ist in 10—11 Stunden beendet. Den festen Anteil saugt man ab und arbeitet ihn gesondert auf. Drei- bis viermal aus Ameisensäure umkristallisiert, zeigt die Spitzenfraktion den Schmp. von 278° und stellt die bereits in der Literatur[21]) beschriebene Säure-D vor. Dampft man die wäßrige Mutterlauge i. V. ein, so hinterbleibt ein öliger Rückstand, der, mit Acetonitril angerieben, im Verlauf von mehreren Tagen teilweise kristallisiert. Durch fraktionierte Kristallisation gewinnt man daraus 3 verschiedene Säuren: als Hauptanteil die bereits beschriebene Säure-C vom Schmp. 228° (s. o. S. 244), ferner die reine Säure-A (X) und schließlich in geringer Menge eine (noch nicht untersuchte) Säure vom Schmp. 208°.

Die Ausbeute der von Wagner-Jauregg beschriebenen Säure-D beträgt insgesamt etwa 60 Proc., die restlichen 40 Proc. entfallen auf die genannten einwandfrei isolierten Säuren und eine geringe Menge Öl (etwa 2 g), das nach der Dehydrierung mit Schwefel die 4-Methyl-iso-phthalsäure (XIII) ergibt[22]).

Unterläßt man die vorherige Destillation der Chloride i. V., so gelangt man im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen, die Säuren sind nur sehr stark verunreinigt und tief dunkel gefärbt.

3. *Im Bombenrohr bei 155°.* Erhitzt man die Komponenten 7 Stunden im Bombenrohr auf 155°, so ist das Bild im wesentlichen das gleiche wie unter 2. angegeben. Lediglich die Ausbeute ist besser und man erhält praktisch keinen Destillations-rückstand.

4. *Im Bombenrohr bei 125° mit Benzol als Lösungsmittel.* Bei 8-stündigem Erhitzen der Komponenten (5 g Sorbinsäure-chlorid und 4 g Acrylsäure-chlorid) in 5 ccm Benzol im Bombenrohr auf 125°, gewinnt man mindestens 2,5 g Sorbinsäure-chlorid zurück (als freie Säure charakterisiert). Bei der üblichen Aufarbeitung des destillierten Dichlorides erhält man nur die Säuren A und B in annähernd gleichem Mengenverhältnis.

c) *Sorbinsäure-methylester und Acrylsäure-äthylester*

Äquivalente Mengen der beiden Komponenten werden mit einer Spatelspitze Hydrochinon 5 Stunden in einem Bombenrohr auf etwa 145—150° erhitzt. Neben einem geringen Teil an Ausgangsmaterial erhält man ein Addukt vom Sdp. 156—160°/13 mm. Polymerisat ist bei dieser Arbeitsweise praktisch keins entstanden. Die Verseifung mit etwa 2-n-Natronlauge führt nach dem Ansäuern und Ausäthern zu einer Säure vom Schmp. 278°, die sich als identisch erweist mit der bereits beschriebenen Säure-D vom gleichen Schmp.

---

[22]) Der Schmp. des Dehydrierungs-produktes fällt in der letzten Fraktion so stark ab, daß die Anwesenheit von o-Form in dem Öl wahrscheinlich ist.

Hydriert man dagegen das Addukt in Essigester-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator, so erhält man ein gegen eine K-permanganat-lösung in Aceton beständiges Produkt, das ohne vorherige erneute Destillation durch 5- bis 6-stündiges Kochen mit einer 15-proc. Natronlauge verseift wird. Die alkalische Lösung säuert man mit Salzsäure an, äthert sie erschöpfend aus und trocknet die Ätherextrakte über $CaCl_2$. Beim Verdampfen des Äthers i. V. hinterbleibt ein zunächst öliger Rückstand, der aber beim Anreiben mit Acetonitril allmählich kristallisiert. Man saugt den festen Anteil ab und kristallisiert ihn aus Essigester und später aus Wasser um.

Die Spitzenfraktion zeigt den Schmp. 194° und erweist sich als identisch mit der hydrierten Säure-B. Die Mutterlaugen kristallisieren bei längerem Stehen fast vollständig durch. Durch mechanische Auslese läßt sich eine in dicken Brocken anfallende Verbindung gut abtrennen. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin zeigt sie den Schmp. von 172—173° und erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit der Perhydro-säure-A vom gleichen Schmp.

Die Ausbeute an den so erhaltenen perhydrierten Säuren A und B ist recht gut. Das Mengenverhältnis, in dem die beiden Isomeren anfallen, beträgt auch hier etwa 1:1[23]).

Die geringe Menge an öligem Rückstand (etwa 0,5 g) bei einem Gesamtansatz von 5 g Ester-Addukt wurde der Dehydrierung mit Schwefel unterworfen. Man gewinnt geringe Mengen von 4-Methyl-o-phthalsäure (s. w. o.).

III. *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-chlorid[24]) und Acrylsäure-chlorid

a) *Bei Raumtemperatur.* 10 g *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-chlorid und 10 g Acrylsäure-chlorid überläßt man 30 Tage bei Raumtemperatur (18—20°) sich selbst. Das hellgelbe Reaktionsprodukt wird in 25 ccm Aceton gelöst und unter Turbinieren in eine Mischung von 50 ccm Wasser und 25 ccm Aceton eingetragen, wobei unter Selbsterwärmung Hydrolyse eintritt. Nach dem Abdampfen des Acetons fällt ein flockiger Niederschlag aus, der durch Umkristallisieren aus 80-proc. Essigsäure in zwei Fraktionen zerlegt wird. Der schwerer lösliche Anteil, etwa 5 g, hat einen Schmp. von 164° und erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit unveränderter 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure. Die zweite Fraktion schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus 80-proc. Essigsäure bei 222°. Sie stellt die 4-*cis*-Phenyl-Δ^5-tetrahydro-iso-phthalsäure-*cis,cis* (entspr. XV) vor. Ausbeute etwa 4,5 g.

b) *Bei 90—100°.* 18 g *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-chlorid und 11 g Acrylsäure-chlorid werden unter Rückfluß 72 Stunden[25]) im Ölbad auf 90—100° erwärmt. Man hydrolysiert das zähflüssige hellbraune Öl, wie unter a) beschrieben; nach dem Abdampfen des Acetons wird die wäßrige Suspension mit Äther versetzt und jeweils mit kleinen Mengen Sodalösung geschüttelt. Die ersten hellgelben alkalischen Fraktionen werden getrennt von den

[23]) Vgl. dagegen M. W. Rigg, R. Rosenthal, Am. Soc. 71, 2865 (1949), die ausschließlich die m-Verbindung isolieren.

[24]) O. Doebner, B. 35, 2137 (1902); H. Staudinger, H. Schneider, B. 56, 706 (1923). Das „Cinnamyliden-essigsäure-chlorid" läßt sich als klare Flüssigkeit bei 147—150°/2 mm unzersetzt destillieren. (Ölbad-temperatur 180—200°). Dabei erstarrt es in der Vorlage zu einer kristallinen Masse vom Schmp. 47°. Es kann ohne weitere Reinigung zu den Reaktionen verwendet werden. Ausbeute etwa 90 Proc. der Th.

[25]) Zwei Ansätze, die unter sonst gleichen Bedingungen, nur mit kürzerer Erhitzungsdauer, 8 und 12 Stunden, durchgeführt wurden, ergaben kein Additionsprodukt, sondern ausschließlich die *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure vom Schmp. 164° zurück.

letzten dunkelbraunen Anteilen aufgearbeitet. Beim Ansäuern der hellen Sodalösung fällt eine flockige Säure aus, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus 80-proc. Essigsäure bei 222° schmilzt (Säure-A). Sie erweist sich durch ihren Schmp. und die Mischprobe als identisch mit der soeben beschriebenen Säure (entspr. XV) vom gleichen Schmp.

Beim Ansäuern der dunkler gefärbten alkalischen Anteile scheidet sich ein Öl ab, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers gewinnt man beim Verreiben des zurückbleibenden Öls mit Benzol noch eine geringe Menge der Säure vom Schmp. 222° (entspr. XV). Anzeichen für das Vorhandensein eines 2. Isomeren in den kristallinen Anteilen sind nicht vorhanden. Die Ausbeute beträgt etwa 80 Proc. d. Th.

c) *Bei 120—130°.* 18 g 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-chlorid und 11 g Acrylsäure-chlorid werden in einem Bombenrohr 72 Stunden auf 120—130° erhitzt. Das Reaktionsprodukt, ein dunkelbraunes, zähflüssiges Öl, wird, wie bereits beschrieben, hydrolysiert. Man schüttelt die ätherische Lösung, genau wie unter b) angeführt, mit kleinen Portionen Soda-lösung aus. Dabei erhält man mit 60-proc. Ausbeute eine Säure-B vom Schmp. 245° (aus Acetonitril). Mit der „all-*cis*"-Säure-A (entspr. XV) vom Schmp. 222° gemischt, zeigt sie eine starke Depression. Die restlichen 40 Proc. bestehen aus einem sauren öligen Anteil (etwa 30 Proc.) und einem neutralen Öl (etwa 10 Proc.). Ihre Untersuchung steht noch aus.

Säure-A

Die oben beschriebene 4-*cis*-Phenyl-Δ^5-tetrahydro-iso-phthalsäure-*cis,cis* bildet aus 80-proc. Essigsäure umkristallisiert, feine farblose Nadeln vom Schmp. 222°.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246)	Ber.	C 68,3	H 5,7
	Gef.	» 68,3, 68,2	» 5,7, 5,7

Anhydrid. Wird die freie Säure mit einem Überschuß von Acetylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, so erhält man nach dem Abdampfen des Acetyl-chlorids i. V. das Anhydrid als farblose Kristallmasse, die nach dem Umkristallisieren aus Toluol bei 183° schmilzt (schneeflocken-ähnliche Kristalle.)

$C_{14}H_{12}O_3$ (228)	Ber.	C 73,7	H 5,3
	Gef.	» 73,5, 73,5	» 5,2, 5,3

Zu dem gleichen Anhydrid gelangt man, wenn man an Stelle von Acetylchlorid Essigsäure-anhydrid verwendet.

Durch Kochen mit Soda-lösung und nachfolgendem Ansäuern mit verd. Salzsäure erhält man aus dem Anhydrid die unveränderte Ausgangssäure wieder zurück.

Bei der katalytischen Hydrierung der Säure (entspr. XV) wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Eisessigs i. V. hinterbleibt die 4-*cis*-Phenyl-hexahydro-iso-phthalsäure-*cis,cis* als farblose Kristallmasse, die aus 50-proc. Essigsäure umkristallisiert, bei 213° schmilzt.

$C_{14}H_{16}O_4$ (248)	Ber.	C 67,8	H 6,4
	Gef.	» 67,7	» 6,5

Anhydrid. Kocht man die freie Säure 1 Stunde mit der 10-fachen Menge Acetyl-chlorid oder Essigsäure-anhydrid unter Rückfluß, so erhält man das zugehörige Anhydrid in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 156° (aus Benzol).

$C_{14}H_{14}O_3$ (230)	Ber.	C 73,1	H 6,1
	Gef.	» 72,8, 72,9	» 6,2, 6,1

Mit Wasser erwärmt, gibt das Anhydrid die Ausgangssäure unverändert wieder zurück.

Den Dimethylester erhält man beim Behandeln der freien Säure mit Diazomethan. Nach dem Verdampfen des Äthers i. V. hinterbleibt zunächst ein Öl, das bei längerem Stehen in einer Eis-Kochsalz-mischung kristallinisch erstarrt. Schmp. 50—51° (aus wenig Methanol).

$C_{10}H_{20}O_4$ (276)	Ber. C 69,5	H 7,2	OCH_3 22,5	
	Gef. » 69,7	» 7,1	„ 22,4, 22,1	

Umlagerung in die *trans*-Säuren I und II. 2 g freie Säure vom Schmp. 213° werden mit 40 ccm rauchender Salzsäure im Rohr 6 Stunden auf 180° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres zeigt sich ein geringer Überdruck. Der Rohrinhalt wird abgesaugt und mehrere Male aus 80-proc. Essigsäure umkristallisiert. Man erhält etwa 1,5 g farblose Nadeln vom Schmp. 210°, die mit der Ausgangssäure gemischt eine starke Depression zeigen.

Es handelt sich um eine der beiden möglichen *trans*-Formen, die wir als *trans*-Säure-I von der weiter unten beschriebenen *trans*-Säure-II unterscheiden[26]).

$C_{14}H_{16}O_4$ (248)	Ber. C 67,8	H 6,4	
	Gef. » 68,1, 68,1	» 6,5, 6,5	

Dimethylester der trans-Säure I. Bei der Veresterung der Säure vom Schmp. 210° mit Diazomethan erhält man einen Dimethylester, der aus wenig Methanol umkristallisiert, bei 46,5—47° schmilzt.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276)	Ber. C 69,5	H 7,2	OCH_3 22,5	
	Gef. » 69,3	» 7,3	» 22,4	

Im Gemisch mit dem oben beschriebenen Dimethylester vom Schmp. 50 bis 51° zeigt er eine Depression.

Beim Aufarbeiten der Mutterlaugen erhält man 0,5 g einer Säure, die bei 183° schmilzt und mit der Ausgangssäure ebenfalls eine Depression des Schmp. ergibt.

Es handelt sich um die *trans*-Form II.

Säure-B

Die Säure B bildet aus Essigester/Acetonitril umkristallisiert wohlausgebildete glasklare Kristalle vom Schmp. 245°.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246)	Ber. C 68,3	H 5,7	
	Gef. » 68,5, 68,4	» 5,9, 5,9	

Bei der Hydrierung der Säure-B in Eisessig-lösung mit Pt-oxyd als Katalysator wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Verdampfen des Eisessigs i. V. bleibt die 4-Phenyl-hexahydro-iso-phthalsäure als farblose Kristallmasse zurück. Schmp. 183° (aus Wasser). Sie erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit der oben beschriebenen *trans*-Säure II vom gleichen Schmp.

$C_{14}H_{16}O_4$ (248)	Ber. C 67,8	H 6,4	
	Gef. » 67,5	» 6,6	

Dehydrierung. 1,2 g Säure (entspr. XV), 2 g Se-dioxyd und 25 ccm Eisessig werden 20 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das abgeschiedene Selen filtriert man ab und verdampft das Lösungsmittel i. V. vollständig. Der Rückstand wird in einem Gemisch von Essigester und Benzol (1:1) aufgenommen, mit Tierkohle gekocht und dann heiß abfiltriert. In dem Filtrat scheidet

[26]) Die beiden *trans*-Formen I und II besitzen die Konfigurationen einer 4-*cis*-Phenyl-hexahydro-iso-phthalsäure-1,3-*cis,trans* („all-*trans*"-Form) und einer 4-*cis*-Phenyl-hexahydro-iso-phthalsäure-1,3-*trans,cis*. Ihre konfigurative Zuordnung ist mit Sicherheit noch nicht vorzunehmen, indessen halten wir für das Hauptprodukt der Umlagerung die „all-*trans*"-Konfiguration für wahrscheinlich.

sich nach dem Erkalten die 4-Phenyl-iso-phthalsäure (XVII) als feinkristallines Pulver ab. Schmp. 245°.

$C_{14}H_{10}O_4$ (242)	Ber.	C 69,4	H 4,1
	Gef.	» 69,0	» 4,3

Gegen eine soda-alkalische K-permanganat-lösung erweist sie sich als gesättigt.

Versuch einer Anhydrisierung. Man kocht die Säure XVII eine Stunde lang mit einem Überschuß von Acetylchlorid. Nach dem Verdampfen des Acetylchlorids i. V. hinterbleibt ein glasartiger Rückstand, der bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Bei längerem Kochen mit Wasser erhält man die Ausgangssäure wieder zurück.

Die Dehydrierung der Säure-B, in derselben Weise ausgeführt, führt zum gleichen Dehydrierungs-produkt. Ausgangssäure und dehydrierte Säure zeigen im Gemisch eine starke Schmp.-depression.

Fluorenon-carbonsäure-2 (XVIII). 0,5 g 4-Phenyl-iso-phthalsäure (XVII) werden in 20 ccm Schwefelkohlenstoff suspendiert und nach Zusatz von 5 ccm Thionyl-chlorid mit 0,3 g frisch sublimiertem Aluminium-chlorid versetzt. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluß gießt man das Reaktionsprodukt unter kräftigem Turbinieren in eine Mischung von Eis-Wasser-Salzsäure, wobei sich die Säure in gelben Flocken abscheidet. Man äthert erschöpfend aus und erhält nach dem Trocknen und Abdunsten des Äthers die Fluorenon-carbonsäure-2 in Form eines pulverigen Rückstandes, der oberhalb 270° sublimiert[11]).

Methylester. Die Säure wird ohne vorheriges Umkristallisieren nach der Vorschrift von M. Fortner[27]) durch Behandeln mit Thionyl-chlorid in ihr Chlorid überführt. Das überschüssige Thionyl-chlorid verdampft man i. V., nimmt den öligen Rückstand in wasserfreiem Aceton auf und trägt den Ansatz in der üblichen Weise in eine eisgekühlte Mischung von Methanol und Pyridin (im Verhältnis 5:1) ein.

Das Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen und zur Entfernung von Methanol und Pyridinium-chlorid wiederholt mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers bleibt der Ester kristallin zurück. Aus Methanol umkristallisiert, bildet er seidige, gelbe Nadeln vom Schmp. 181°.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238)	Ber.	C 75,6	H 4,2
	Gef.	» 75,2	» 4,4

[27]) M. 25, 451 (1904).

Berichtigung

Band 569, S. 132, 3. Zeile v. u.: statt 0,535 lies 0,565
Band 569, S. 132, 6. Zeile v. u.: statt + 10 lies + 12,3.

(Abgeschlossen am 16. November 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Umfangserweiterung des „CHEMISCHEN ZENTRALBLATTS"

bei gleichbleibendem Preis

Das „Chemische Zentralblatt" ist ein unentbehrliches wissenschaftliches Hilfsmittel bei der Arbeit auf dem eigenen Fachgebiet; es erfüllt darüber hinaus *eine wichtige allgemeine Aufgabe:* die Forschungsergebnisse der verschiedenen chemischen Disziplinen und diejenigen der angrenzenden Wissenschaften untereinander in Kontakt zu bringen und so die Arbeit auf einzelnen Gebieten für möglichst weite Kreise fruchtbar zu machen. Die lückenlose Erfassung der ständig anwachsenden chemischen Weltliteratur bedingt, daß der

Umfang des „Zentralblatts" für 1951 gegenüber 1950 um ein Drittel, auf 8000 Seiten, erweitert wird.

Das „Zentralblatt" kann nur mit Hilfe von erheblichen Zuschüssen auf seiner weltbekannten Höhe gehalten werden. Es bedarf darüber hinaus eines möglichst großen Abonnentenkreises, um — trotz des verstärkten Umfangs —

zum bisherigen Bezugspreis

geliefert werden zu können. Mehr noch als bisher sollten alle Chemiker und auch jeder, der auf Grenzgebieten arbeitet, sich die umfassende Berichterstattung des „Zentralblatts" zunutze machen. Die ausführlichen, von Fach- und Sprachkennern abgefaßten Referate vermitteln

auf übersichtlichste Weise und raschestem Wege die Kenntnis der neuesten Veröffentlichungen der ganzen Welt.

Der Jahresbezugspreis beträgt, wie bisher, DM 250.—, nebst DM 80.— für das Sach- und Formelregister. Für ein geringes Aufgeld ist ferner eine Ausgabe auf holzfreiem Papier erhältlich. *(Der Betrag kann übrigens vor Errechnung der Steuer von den Einnahmen abgesetzt werden.)*

Das „Chemische Zentralblatt" erscheint im Gemeinschaftsverlag:

AKADEMIE-VERLAG, BERLIN NW 7

und

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM / BERGSTRASSE

Bestellungen

aus dem Währungsgebiet der DM Ost sind an den Akademie-Verlag, aus dem Währungsgebiet der DM West an den Verlag Chemie zu richten. Bestellungen aus dem Ausland nehmen beide Verlage entgegen.

Soeben erschien:

Die Welt der chemischen Körper bei hohen und tiefen Temperaturen und Drucken

von

ERNST JÄNECKE

Prof. Dr. phil., Dr.-Ing. eh., Heidelberg

1950. 122 Seiten mit 82 Diagrammen u. 18 Tabellen im Text

Ganzleinen DM 12,20

Inhaltsübersicht:

Die Phasenregel / Das monovariante Gleichgewicht Fest-Gasförmig *(Clausius-Clapeyronsche* Gleichung) / Das monovariante Gleichgewicht Flüssig-Gasförmig *(Van der Waalssche* Zustandsgleichung) / Das vollständige *P-T-V*-Modell bei normalen Schmelzen / Normaler Fall des Gleichgewichts Fest-Flüssig, Schmelzen, Erstarren / Das Schmelzen kristallwasserhaltiger Salze unter Druck / Zwei feste Phasen bei gewöhnlichem Druck / Zwei Modifikationen, eine nur unter Druck / Rückläufige Schmelzkurven / Organische und anorganische Stoffe mit drei oder mehr Modifikationen ohne Tripelpunkte $S_1 + S_2 + S_3$ / Tripelpunkte Flüssig-Fest$_1$-Fest$_2$ / Wasser und die verschiedenen Eisarten / Der elektrische Widerstand von Metallen unter hydraulischem Druck / Metastabile Zustände bei Einstoffsystemen, Monotropie.

Das Buch behandelt die heterogenen Gleichgewichte von Einstoffsystemen. Der Verfasser hat eine rein abstrakte Darstellung und viel mathematisches Rechnen vermieden und dafür Beispiele bestimmter, experimentell untersuchter Systeme zum Verständnis herangezogen. Besonders hervorgehoben seien die Kapitel über die Gleichgewichte fester Modifikationen bei hohen Drucken, die in deutschen Veröffentlichungen bisher kaum erwähnt wurden. Die diesbezüglichen Arbeiten von *Bridgman*, für die dieser 1946 den Nobelpreis erhielt, sind eingehend berücksichtigt. Das Register, getrennt nach anorganischen und organischen Körpern, nennt 212 Elemente und Verbindungen, darunter 45 organische.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Im Dezember 1950 erscheint:

Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen

Von Dr. GERHARD SCHRADER

Monographie Nr. 62 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie - Ingenieur-Technik"

1951. 62 Seiten. Kart. DM 7.50

Es wird erstmals zusammenfassend die Entwicklung organischer fluor- und phosphorhaltiger Verbindungen als Schädlingsbekämpfungsmittel dargestellt. Ihre bekanntesten Vertreter sind die im In- und Ausland bekannten *Bladane*, *Parathion* (E 605), *Potasan* (E 838) und *Mintacol* (E 600), deren Entwicklung, Herstellung, Eigenschaften, Analyse und Anwendung ausführlich beschrieben werden. Während über diese in Deutschland entwickelten Substanzen im Ausland bereits ein umfangreiches Spezialschrifttum vorliegt und sie mit großem Erfolg benutzt werden, sind die bisher bei uns zugängigen Unterlagen gering. Es wird daher sehr begrüßt werden, daß hier endlich eine lange erwartete Zusammenstellung erscheint, die nicht nur für den auf dem Gebiet der Schädlingsbekämpfung arbeitenden, sondern auch für den physiologisch und präparativ arbeitenden Chemiker von Nutzen sein wird.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Zeitschrift für Naturforschung

Eine monatlich erscheinende Zeitschrift, in der seit 1946 ein wesentlicher Teil der deutschen Forschungsarbeit in Form von knapp und sachlich geschriebenen Originalarbeiten zur Veröffentlichung kommt.

Kuratorium:
A. Sommerfeld, K. F. Bonhoeffer, A. Butenandt, W. Heisenberg, K. Clusius, A. Kühn, O. Renner

Herausgegeben unter Mitwirkung der Institute der Max-Planck-Gesellschaft
Redakteur: *W. Merz*

Teil a: Astrophysik, Physik, Physikalische Chemie
Herausgeber: *A. Klemm u. L. Waldmann*

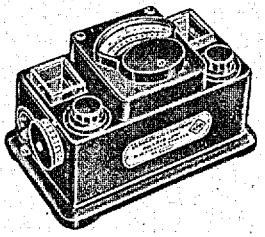
Teil b: Chemie, Biophysik, Biochemie, Biologie
Herausgeber: *H. Friedrich-Freksa*

Am Schluß der Hefte Berichte, Buchbesprechungen und Nachrichten

Preise:	Band 1 (1946)	. . . .	DM 48.–
		Teil a:	Teil b:
	Band 2 (1947)	DM 50.–	DM 33.–
	Band 3 (1948)	DM 54.–	DM 42.–
Inland (im Direktbezug):	Band 4 (1949)	DM 54.–	DM 36.–
	Band 5 (1950)	DM 72.–	DM 48.–
Ausland (im Buchhandel):	Band 4 (1949)	DM 72.–	DM 48.–
	Band 5 (1950)	DM 96.–	DM 64.–

Verlag der Zeitschrift für Naturforschung · Tübingen, Johannesweg 11

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

RIEDEL-DE HAËN A.-G.

Seelze bei Hannover

VERLAG CHEMIE, GMBH., ABTEILUNG ANTIQUARIAT
WEINHEIM/BERGSTRASSE

In einigen Exemplaren sind einzeln lieferbar:

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

Jg. 13—65, 67 und 75/76.
Jg. 72 (1939). Nr. 10—12 u. Reg.
Jg. 74 (1941). Nr. 7—12 u. Reg.
Jg. 75 (1942). Nr. 1—12.
Jg. 76 (1943). Nr. 1—12 u. Reg.
Jg. 77 (1944). Nr. 1—4 u. 9—12.

Preise auf Anfrage.

Zu kaufen gesucht:

Justus Liebigs Annalen der Chemie.
Vollständige Reihe und größere Teilserien.

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.